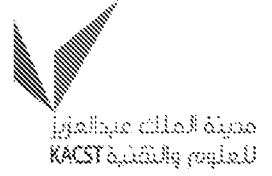


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



المملكة العربية السعودية
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠هـ، يقرر منح:

تيجين فارما ليمتد

Teijin Pharma Limited

براءة اختراع رقم ٥٧٠١

بتاريخ ١٤٣٩/٠٤/٢٤هـ الموافق ٢٠١٨/٠١/١١ م

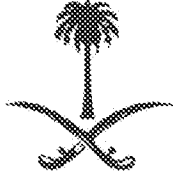
عن الاختراع المسمى / استخدام مشتقات بيرازول كمثبط زانثين اكسيداز لعلاج الأمراض المرتبطة بزانتين اكسيداز

Use of pyrazole derivatives as a xanthine oxidase inhibitor for treating diseases associated with xanthine oxidas

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني



[11] رقم البراءة: ٥٧٠١

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٩/٠٤/٢٤ هـ

الموافق: ٢٠١٨/٠١/١١ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/JP2014/059912	[72] اسم المخترع: اساهي كاوانا، شيكاشي كانازاوا،
[87] رقم النشر الدولي: WO/2014/157740	ماسايوكي تيرا، يوشيمايا تاكاهاشي، ماريكو
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٤/١٠/٠٢ م	امازيكي، هيروكي تاكاهاشي، اكيرا تانوكورا
[30] بيانات الأسبقية:	[73] مالك البراءة: تيجين فارما ليمتد
JP ٢٠١٣-٠٢٢٧٨٨-٠٣/٢٩ م ٢٠١٣	عنوانه: ١- ٢، كاسوميغاسيكي ٣ - تشومي،
[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸):	شيودا - كو، طوكيو ١٣٠٠٠١٣، اليابان
C07D 409/014, C07D 405/014	جنسيته: يابانية
C07D 401/014	[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار
[56] المراجع:	[21] رقم الطلب: ٥١٥٣٦١٢٣٨
EP ٠٠٤٨٦١٥ ١٩٨٢/٠٣/٣١ م	[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٦/١٢/١٥ هـ
WO ٩٩٥٥٦٩٣ ١٩٩٩/١١/٠٤ م	الموافق: ٢٠١٥/٠٩/٢٨ م
WO ٢٠٠٧٠٤٣٤٥٧ ٢٠٠٧/٠٤/١٩ م	تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/٠٣/٢٨ م
WO ٢٠٠٧٠٤٣٤٥٠ ٢٠٠٧/٠٤/١٩ م	
EP ١٩٣٢٨٣٣ ٢٠٠٨/٠٦/١٨ م	
WO ٢٠١٠٠٤٤٤٠٣ ٢٠١٠/٠٤/٢٢ م	
US ٧٨١٦٥٥٨ ٢٠١٠/١٠/١٩ م	
اسم الفاحص: هند مصلح المطيري	

ضغط الدم hypertension ، اختلال دهون الدم
dyslipidemia ، داء السكري diabetes
الأمراض القلبية الوعائية cardiovascular
disease مثل توقف القلب heart failure وتصلب
الشرايين arterial sclerosis ، أمراض الكلى
renal disease مثل السممة المسببة لداء السكري
diabetic near opacity وما شابه، أمراض الجهاز
التنفسي respiratory disease مثل الداء الرئوي
المسد المزمن chronic obstructive pulmonary
disease وما شابه، الأمراض الناتجة عن المناعة
الذاتية autoimmune diseases مثل مرض التهاب
الأمعاء inflammatory bowel disease ، وما
شابه. لفظ الصيغة، A، X، Y، Z، R، و R1 لها
المعنى المحدد في عنصر الحماية.
عدد عناصر الحماية (١٠)

[54] اسم الاختراع: استخدام مشتقات بيرازول كمثبط
زانثين اكسيداز لعلاج الامراض المرتبطة بزانتين
اكسيداز
Use of pyrazole derivatives as a xanthine
oxidase inhibitor for treating diseases
associated with xanthine oxidas
[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير مركب له
الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بالإضافة إلى
عقار أو تركيبة عقار تحتوي على هذا المركب
كمكون نشط، به تأثير مثبط لزانتين أكسيداز
xanthine oxidase inhibiting مضيد للغاية لعلاج
أو الوقاية من الأمراض التي يسببها زانتين أكسيداز
xanthine oxidase ، مثل النقرس gout ، فرط
حمض اليوريك في الدم hyperuricemia ، متلازمة
انحلال الورم tumor lysis syndrome ، حصوات
المسالك البولية urinary tract stones ، فرط

استخدام مشتقات بيرازول كمثبط زانثين أكسيداز لعلاج الامراض المرتبطة بزانتين أكسيداز

Use of Pyrazole Derivatives as A Xanthine Oxidase Inhibitor for Treating Diseases Associated with Xanthine Oxidas

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركب يتمتع بخطوة الجدة له نشاط مثبط لزانتين أكسيداز وطريقة لتصنيعه بالإضافة إلى مركب يحتوي على مثبط زانثين أكسيداز كمكون نشط.

على وجه التحديد، يتعلق الاختراع الحالي بمشتق بيرازول مفيد كعامل علاجي أو عامل وقائي من الأمراض المرتبطة بزانتين أكسيداز مثل النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصوات البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية.

١٠ زانثين أكسيداز هو إنزيم يحفز تحويل هيبوزانثين إلى زانثين وكذلك إلى حمض اليوريك في عملية أيض الحمض النووي.

١٥ يقوم مثبط زانثين أكسيداز بتنشيط تخليق حمض اليوريك لخفض مستوى حمض اليوريك في الدم نسبة إلى تأثير زانثين أكسيداز. أي، يكون مثبط زانثين أكسيداز فعالاً كعامل علاجي لفرط حمض اليوريك في الدم والأمراض المتعددة التي يسببها فرط حمض اليوريك في الدم. على الجانب الآخر، يوجد التهاب المفاصل الناتج عن النقرس واللؤلؤة النقرسية المسمى النقرس كحالة أكلينيكية يسببها ترسب بلورات اليورات بعد مدة طويلة من الإصابة بفرط حمض اليوريك في الدم. بالإضافة إلى ذلك، فرط حمض اليوريك في الدم يعتبر عاملاً هاماً في الأمراض الناتجة عن أسلوب حياة الفرد والمرتبطة بالسمنة، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم وداء السكري أو المتلازمات الأيضية، ومؤخراً، توضح أن فرط حمض اليوريك في الدم هو عامل خطر يسبب تلف الكلى، الحصوات

البولية وأمراض القلب والأوعية الدموية وفقاً لعمليات المسح بخصوص الأمراض الوبائية (Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout, 2nd edition).

علاوة على ذلك، يتوقع أن يكون مثبط زانثين أكسيداز مفيداً لعلاج الأمراض المرتبطة بأنواع الأكسجين النشطة بنشاط تثبيط لإنتاج أنواع الأكسجين النشطة، على سبيل المثال، لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية عبر تحسين وظائف الأوعية (Circulation). 2006; 114: 2508-2516).

يتم استخدام ألوبورينول وفيببوكسوستات أكلينيكياً كعامل علاجي لفرط حمض اليوريك في الدم، لكن ألوبورينول اتضح أن له آثار جانبية مثل متلازمة Stevens-Johnson، تقشر الأنسجة المتموتة البشرية التسممي، الاضطرابات الكبدية وخلل وظيفي كلوي (Nippon Rinsho, 2003; 61, Suppl. 1: 197-201).

كمركب له نشاط مثبط لزانثين أكسيداز، على سبيل المثال، تم اكتشاف مشتق فينيل بيرازول (وثائق براءة اختراع ١ إلى ٣)، ومشتق حمض تراي أريل كربوكسيل (وثائق براءة اختراع ٤ إلى ٧)، وما شابه، مثل مشتق بيرازول حيث الحلقة العطرية المركزية تكون عبارة عن حلقة بنزين. بالإضافة إلى ذلك، تم اكتشاف مشتق بيرازول يكون عبارة عن حلقة غير متجانسة ثنائية مركزية مثل ٦-مشتق إندول بيرازول (وثائق براءة اختراع ٨).

على الجانب الآخر، في الوثائق التي لم تمنح براءة اختراع ١ و ٢، تم اكتشاف مشتق حمض بيرازول كربوكسيل به حلقة بيريدين في المنتصف.

القائمة المستشهد بها

وثائق براءات الاختراع

٢٠ PTL 1: نشرة طلب البراءة اليابانية الذي لم يتم فحصه ٥٩S-٩٥٢٧٢

PTL 2: النشرة الدولية رقم ١٨٧٦٥/٩٨

PTL 3: نشرة طلب البراءة اليابانية الذي لم يتم فحصه ١٠H-٣١٠٥٧٨

PTL 4: النشرة الدولية رقم ٢٠٠٧/٠٤٣٤٥٧

PTL 5: النشرة الدولية رقم ٢٠٠٧/٠٩٧٤٠٣

PTL 6: النشرة الدولية رقم ٢٠٠٨/١٢٦٧٧٠

PTL 7: النشرة الدولية رقم ٢٠٠٨/١٢٦٧٧٢

PTL 8: النشرة الدولية رقم ٢٠١١/٠٤٣٥٦٨

٥

وثائق لم تمنح براءات اختراع

16(21),p .Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol :NPL 1
5616-5620

16(21),p .Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol :NPL 2
5687-5690

١٠

الوصف العام للاختراع

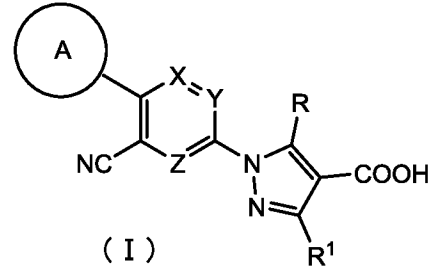
يهدف الاختراع الحالي إلى توفير مركب يتمتع بخطوة الجودة له نشاط مثبط لزانثين أكسيداز . علاوة على ذلك، يهدف الاختراع الحالي إلى توفير مركب له تأثير خافض ممتاز لحمض اليوريك. بالإضافة إلى ذلك، يهدف الاختراع الحالي إلى توفير مركب مفيد كعامل علاجي أو عامل وقائي من الأمراض المرتبطة بزانثين أكسيداز مثل النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصوات البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية.

١٥

حل المشكلة

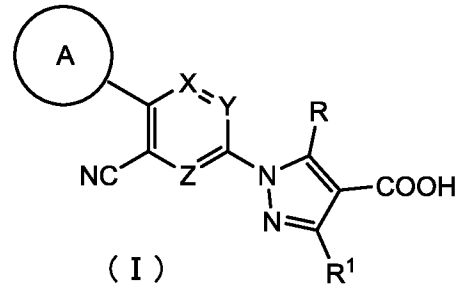
٢٠

كنتيجة لتجارب جادة حول مركبات لها نشاط مثبط لزانثين أكسيداز، أتم المخترعون الاختراع الحالي بناءً على الاستنتاجات: أن مركب له الصيغة التالية (I)



أي، مشتق بيرازول له بنية تراي أريل ثلاثية الحلقات وله كحلقة مركزية حلقة بيريدين بها ذرة نيتروجين واحدة وبها استبدال بمجموعة سيانو، له نشاط مثبط لزانثين أكسيداز؛ له كذلك له نشاط مثبط لزانثين أكسيداز يتمتع بخطوة الجدة يصحبه تأثيرات خافضة ممتازة لحمض اليوريك؛ وله كذلك نشاط مستدام مثبط لزانثين أكسيداز يسمح بتأثر خافض ممتاز على وجه التحديد لحمض اليوريك على مدار فترة طويلة من الزمن. بالإضافة إلى ذلك، أتم المخترعون الاختراع الحالي بناءً على اكتشاف أن مشتق بيرازول يمكن أن يكون عامل علاجي أو وقائي جيد للنقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصاة البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء، الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية، أو ما شابه.

الاختراع الحالي يكون عبارة عن مركب له الصيغة التالية (I):



حيث:

A تمثل مجموعة C6-10 أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة، حيث مجموعة أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، -CN، -NO2، مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو

ألكيل، مجموعة فينيل، -CH₂-O-R₂، -O-R₂، -O-C₁-6 هالوجينو ألكيل، -O-بنزويل،
-O-فينيل، -O-CO-R₂، -NR₃R₄، -NH-CO-R₂، -CO₂-R₂، -CO-R₂، -
-NR₃R₄-CO، -NH-SO₂-R₂، -CO-أريل، -S-R₂، -SO₂-C₁-6 ألكيل، و-
-SO₂-فينيل؛

٥ X، Y، و Z تمثل CR₅ أو ذرة نيتروجين، حيث واحدة من X، Y، و Z تمثل ذرة نيتروجين
والاثنين المتبقيتين تمثلان CR₅؛

R تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C₁-6 ألكيل؛

R₁ تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو، أو مجموعة C₁-6 ألكيل؛

R₂ تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C₁-6 ألكيل؛

١٠ R₃ و R₄ تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو
مجموعة C₁-6 ألكيل، حيث R₃ و R₄ يمكن أخذها معًا لتشكيل مع ذرة نيتروجين متصلة بها
حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين؛ و

R₅ تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة C₁-6 ألكيل؛

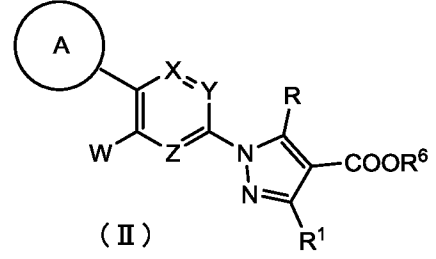
أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

١٥ يكون الاختراع الحالي أيضًا عبارة عن تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة المذكورة
أعلاه (I)، أو ملح مقبول صيدلانيًا منه، ومادة حاملة مقبولة صيدلانيًا.

يكون الاختراع الحالي أيضًا عبارة عن مثبط زانثين أكسيداز يشتمل على مركب له الصيغة
المذكورة أعلاه (I)، أو ملح مقبول صيدلانيًا منه، كمكون نشط.

٢٠ يكون الاختراع الحالي أيضًا عبارة عن عامل علاجي أو وقائي للأمراض المرتبطة بزانتين
أكسيداز، مثل النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصاة البولية، فرط
ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين
أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي

مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء، أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية، تشتمل على مركب له الصيغة المذكورة أعلاه (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كمكان نشط. علاوة على ذلك، الاختراع الحالي يكون عبارة عن مركب له الصيغة التالية (II) يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع مركب له الصيغة المذكورة أعلاه (I):



٥

حيث:

A تمثل مجموعة C6-10 أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة، حيث مجموعة أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، -CN، -NO2، مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو ألكيل، مجموعة فينيل، -CH2-O-R2، -O-R2، -O-C1-6 هالوجينو ألكيل، -O-بنزيل، -O-فينيل، -O-CO-R2، -NR3R4، -NH-CO-R2، -CO2-R2، -CO-R2، -O-CO-R2، -NR3R4-CO، -NH-SO2-R2، -CO-أريل، -S-R2، -SO2-C1-6 ألكيل، و-SO2-فينيل؛

١٠

X، Y، و Z تمثل CR5 أو ذرة نيتروجين، حيث واحدة من X، Y، و Z تمثل ذرة نيتروجين والاثنتين المتبقيتين تمثلان CR5؛

١٥

R تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

R1 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو، أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

R2 تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

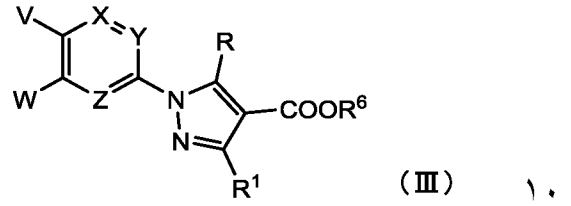
R3 و R4 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل، حيث R3 و R4 يمكن أخذها معًا لتشكيل مع ذرة نيتروجين متصلة بها حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين؛ و

R5 تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

٥ R6 تمثل مجموعة حماية من مجموعة كربوكسيل؛ و

W تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، أو مجموعة سيانو.

علاوة على ذلك، الاختراع الحالي يكون عبارة عن مركب له الصيغة التالية (III) يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع مركب له الصيغة المذكورة أعلاه (I):



حيث،

X، Y، و Z تمثل CR5 أو ذرة نيتروجين، حيث واحدة من X، Y، و Z تمثل ذرة نيتروجين والاثنتين المتبقيتين تمثلان CR5؛

R تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

١٥ R1 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو، أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

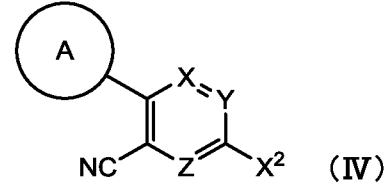
R5 تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

R6 تمثل مجموعة حماية من مجموعة كربوكسيل؛

V تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة هيدروكسيل، أو مجموعة بنزيلوكسي؛ و

W تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، أو مجموعة سيانو.

علاوة على ذلك، الاختراع الحالي يكون عبارة عن مركب له الصيغة التالية (IV) يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع مركب له الصيغة المذكورة أعلاه (I):



حيث:

A تمثل مجموعة C6-10 أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة، حيث مجموعة أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، -CN، -NO2، مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو ألكيل، مجموعة فينيل، -CH2-O-R2، -O-R2، -O-C1-6 هالوجينو ألكيل، -O-بنزيل، -O-فينيل، -O-CO-R2، -NR3R4، -NH-CO-R2، -CO2-R2، -CO-R2، -NR3R4-CO، -NH-SO2-R2، -CO-أريل، -S-R2، -SO2-C1-6 ألكيل، و-SO2-فينيل؛

X، Y، و Z تمثل CR5 أو ذرة نيتروجين، حيث واحدة من X، Y، و Z تمثل ذرة نيتروجين والاثنتين المتبقيتين تمثلان CR5؛

R2 تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل؛

R3 و R4 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل، حيث R3 و R4 يمكن أخذها معًا لتشكيل مع ذرة نيتروجين متصلة بها حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين؛ و

R5 تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة C1-6 ألكيل؛ و

X2 تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي أو مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي.

التأثيرات المفيدة للاختراع

- ٥ يوفر الاختراع الحالي مركب يتمتع بخطوة الجدة له نشاط تثبيط عالي لزانثين أكسيداز وطريقة لتصنيع المركب. علاوة على ذلك، المركب حسب الاختراع الحالي يعد مفيدًا كعامل علاجي أو عامل وقائي من الأمراض المرتبطة بزانثين أكسيداز على وجه التحديد مثل النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصوات البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية.
- ١٠

الوصف التفصيلي:

وصف النماذج :

- سوف يتم توضيح المصطلحات المستخدمة وحدها أو في توليفة في المواصفة الحالية أدناه. ما لم يذكر عكس ذلك، توضيح كل مجموعة استبدال سوف يكون مشتركًا بالنسبة لكل موقع. يجدر ملاحظة أنه عندما يحدث أي تغيير في أي عدد من المجموعات المكونة، يكون تعريفه مستقلًا في كل مجموعة مكونة. بالإضافة إلى ذلك، توليفات من مجموعات الاستبدال والصور المتغيرة يكون مسموح بها فقط إذا تسببت هذه التوليفات في مركبات مستقرة كيميائيًا.
- ١٥

- يتم استخدام "زانثين أكسيداز" في كل من معناه الواسع وهو أنه إنزيم لتحفيز تفاعل الأكسدة من هيبوزانثين إلى زانثين وكذلك إلى حمض اليوريك وبمعناه المحدود وهو أنه زانثين أوكسيديو ريديوسيتاز من نوع أكسيداز وهو واحد من الإنزيمات التي تحفز نفس التفاعل. في الاختراع الحالي، ما لم يحدد عكس ذلك، "زانثين أكسيداز" يسمى بصورة مجمعة إنزيم يحفز تفاعل الأكسدة من هيبوزانثين إلى زانثين وكذلك إلى حمض اليوريك. من بين زانثين أوكسيديو ريديوسيتاز المسئول عن هذا التفاعل، يوجد نوعان من أوكسيديو ريديوسيتاز من نوع أكسيداز وأوكسيديو ريديوسيتاز من نوع ديهيدروجيناز ويتم تضمين كلا النوعين في زانثين أكسيداز وفقًا للاختراع الحالي. ما لم يحدد
- ٢٠

عكس ذلك، "زانتين أكسيداز" في "نشاط مثبط لزانتين أكسيداز"، "مثبط زانتين أكسيداز" وما شابه له أيضًا نفس المعنى كما هو محدد أعلاه.

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة أريل" يعني مجموعة تشكلت بواسطة إزالة واحدة من ذرات الهيدروجين المرتبطة بالحلقة الهيدروكربونية العطرية. مجموعات C6-10 أريل تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات فينيل، نافثيل، إندينيل، تتراهيدرو نافثيل، إيندانيل، أزولينيل، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة أريل غير متجانسة" يعني نظام حلقي غير متجانس الحلقات أحادي أو ثنائي الحلقات به من ٣ إلى ١٠ ذرات من النوع العطري الذي يحتوي على ١ إلى ٥ من الذرات غير المتجانسة مختارة من مجموعة مكونة من ذرات الأكسجين، الكبريت، والنيتروجين.

"نظام حلقي غير متجانس الحلقات أحادي أو ثنائي الحلقات به من ٣ إلى ١٠ ذرات من النوع العطري" يشير إلى مجموعة أحادية التكافؤ مشتقة بواسطة إزالة ذرة هيدروجين من حلقة غير متجانسة عطرية أحادية أو ثنائية الحلقات بها من ٣ إلى ١٠ ذرات وبها ١ إلى ٥ من الذرات غير المتجانسة مختارة من مجموعة مكونة من ذرات الأكسجين، الكبريت، والنيتروجين. في حالة

مجموعة أريل غير متجانسة ثنائية الحلقات، إذا كانت واحدة من الحلقات عبارة عن حلقة عطرية أو حلقة عطرية غير متجانسة، الحلقة الأخرى يمكن أن يكون لها بنية حلقة غير عطرية. أعداد الذرات غير المتجانسة المناظرة وتوليقاتها في مجموعة أريل غير المتجانسة هذه غير حصرية على وجه التحديد طالما يمكنها تشكيل جزء من حلقة عدد محدد مسبقًا من الذرات وتوجد مستقرة كيميائيًا. مجموعات أريل غير المتجانسة هذه تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات بيريديل، بيرازيل، بيريميديل، بيريدازنيل، فيوريل، ثيينيل، بيرازوليل، ١، ٣-دايوكسا إيندانيل، أيزوكسازوليل، أيزوثيازوليل، بنزو فيورانيل، أيزو بنزو فيوريل، بنزو ثيينيل، إندوليل، أيزو إندوليل، كرومانيل، بنزو ثيازوليل، بنزيميدازوليل، بنزوكسازوليل، بيرانيل، إيميدازوليل، أوكسازوليل، ثيازوليل، ترايازولينيل، ترايازوليل، فيورازانيل، ثيادايازوليل، داي هيدرو بنزو فيوريل، داي هيدرو أيزو بنزو فيوريل، داي هيدرو كينوليل، داي هيدرو أيزو كينوليل، داي هيدرو بنزوكسازوليل، داي هيدرو بنزوكسازوليل، بنز أيزوكسازوليل، بنزو دايوكسازوليل، كينوليل، أيزو كينوليل، بنزو تراي أزليل، بتيريدينيل، بيورينيل، كينوكسائينيل، كينازولينيل، سينولينيل، تترازوليل، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "ذرة هالوجين" يعني ذرة فلور، كلور، بروم، أو يود.

٥

١٠

١٥

٢٠

٢٥

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة ألكيل" يعني مجموعة هيدروكربونية أليفاتية مشبعة أحادية التكافؤ خطية أو متشعبة. مجموعات C1-6 ألكيل تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات ميثيل، إيثيل، N-بروبيل، N-بروتيل، N-بنتيل، N-هكسيل، أيزو بروبييل، أيزو بيوتيل، S-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، نيو بنتيل، ١-إيثيل بروبييل، ٤-ميثيل بنتيل، ٣-ميثيل بنتيل، ٢-ميثيل بنتيل، ١-ميثيل بنتيل، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١-بيوتيل، ١-إيثيل بيوتيل، ٢-إيثيل بيوتيل، t-بنتيل، أيزو هكسيل، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة ألكيلين" يعني مجموعة هيدروكربونية أليفاتية مشبعة ثنائية التكافؤ خطية أو متشعبة بها ١ إلى ٦ من ذرات الكربون. مجموعات C1-6 ألكيلين تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات ميثيلين، إيثيلين، N-بروبيلين، أيزو بروبييلين، N-بنتيلين، N-هكسيلين، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة سيكلو ألكيل" يعني مجموعة هيدروكربونية مشبعة حلقية. مجموعات C3-7 سيكلو ألكيل تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات سيكلو بروبييل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل، سيكلو هكسيل، سيكلو هبتيل، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "مجموعة هالوجينو ألكيل" يعني مجموعة ألكيل بها استبدال بواحدة أو أكثر من ذرات الهالوجين. مجموعات C1-6 هالوجينو ألكيل تتضمن، على سبيل المثال، مجموعات تراي فلورو ميثيل، داي فلورو ميثيل، وما شابه.

لأغراض الاختراع الحالي، "حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين" يعني حلقة غير متجانسة أحادية غير مشبعة جزئياً بها من ٥ إلى ٨ ذرات تحتوي على ذرة نيتروجين واحدة ويمكن أن تحتوي كذلك على ذرة غير متجانسة واحدة مختارة من مجموعة مكونة من ذرات النيتروجين، الكبريت، والأكسجين، وتتضمن، على سبيل المثال، بيروليدين، بيريدين، بيبيرازين، أزيبان، داي أزيبان، أزوكان، مورفولين، ثيو مورفولين، حلقات تترا هيدرو بيريدين، وما شابه.

فيما سبق "حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين"، يمكن أكسدة ذرة كبريت، وهي ذرة حلقية، لتشكيل أكسيد أو داي أكسيد، أو يمكن أكسدة ذرة نيتروجين لتشكيل أكسيد.

في الاختراع الحالي، "مجموعة حماية من مجموعة كربوكسيل" هي، على سبيل المثال، مجموعة حماية مشتركة من مجموعة كربوكسيل، موصوفة في PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. أمثلة مجموعات الحماية تتضمن مجموعات ميثيل، مجموعة إيثيل، مجموعة أيزو بروبييل، مجموعة هبتيل، مجموعة t-بيوتيل، مجموعة ميثوكسي ميثيل، مجموعة ميثيل ثيو ميثيل، مجموعة ميثوكسي إيثوكسي ميثيل، مجموعة ميثوكسي إيثيل، مجموعة بنزيل، t-بيوتيل داي ميثيل سياليل، وما شابه.

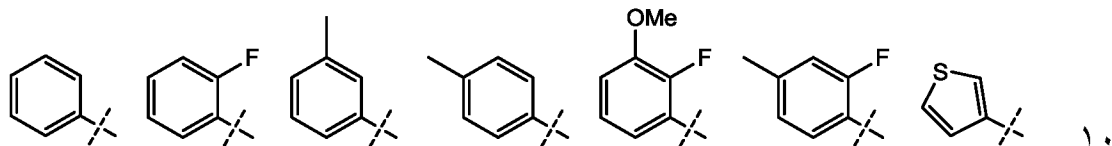
في الصيغة السابقة (I)، تمثل A مجموعة C6-10 أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة، حيث مجموعة أريل أو مجموعة أريل غير متجانسة يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، -CN، -NO2، مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو ألكيل، مجموعة فينيل، -CH2-O-R2، -O-R2، -O-C1-6، هالوجينو ألكيل، -O-بنزيل، -O-فينيل، -O-CO-R2، -NR3R4، -NH-CO-R2، -CO2-R2، -CO-R2، -NR3R4-CO، -NH-SO2-R2، -CO-أريل، -S-R2، -SO2-C1-6 ألكيل، و-SO2-فينيل؛

على الرغم من أن أمثلة معينة لكل من "مجموعة أريل" و"مجموعة أريل غير متجانسة" تكون كما هو محدد أعلاه، "مجموعات أريل" أو "مجموعات أريل غير متجانسة" المفضلة تتضمن فينيل، بيريديل، بيرازيل، بيريميديل، فيوريل، ثيينيل، أيزوكسازوليل، أيزوثيازوليل، بنزوفورانييل، بنزوثيينيل، بنزوثيازوليل، بنزيميدازوليل، بنزوكسازوليل، بيرانييل، إيميدازوليل، أوكسازوليل، ثيازوليل، ترايازولينيل، ترايازوليل، بنزوكسازوليل، بنز أيزو كسازوليل مجموعات، وما شابه، والأكثر تفضيلاً مجموعات فينيل وThienyl.

A يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، -CN، -NO2، مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو ألكيل، مجموعة فينيل، -CH2-O-R2، -O-R2، -O-C1-6، هالوجينو ألكيل، -O-بنزيل، -O-فينيل، -

،NR3R4--CO ،-CO-R2 ،-CO2-R2 ،NH-CO-R2- ،NR3R4- ،O-CO-R2
 -NH-SO2-R2- ،CO-أريل ،-S-R2 ،-SO2-C1-6- ألكيل، و-SO2-فينيل. في الحالة
 حيث A يكون بها استبدال بQ، عدد Q يكون على نحو مفضل ١ أو ٢. يفضل ألا تكون A بها
 استبدال أو بها استبدال بمجموعة (مجموعات) Q مختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين،
 مجموعة C1-6 ألكيل، مجموعة C3-7 سيكلو ألكيل، مجموعة C1-6 هالوجينو ألكيل، مجموعة
 ٥ فينيل، -O-R2، و-O-C1-6- هالوجينو ألكيل. يفضل كذلك ألا تكون A بها استبدال أو بها
 استبدال بمجموعة (مجموعات) Q مختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين، مجموعة ميثيل،
 ومجموعة ميثوكسي. كذرة هالوجين، تفضل ذرة فلور.

المفضل على وجه التحديد يمكن تمثيله، على سبيل المثال، بالصيغ البنائية التالية.



في الصيغة السابقة (I)، R تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل. على الرغم من أن
 أمثلة معينة "مجموعة C1-6 ألكيل" تكون كما هو محدد أعلاه، "مجموعات C1-6 ألكيل"
 المفضلة تتضمن مجموعات ميثيل، إيثيل، N-بروبيل، N-بروتيل، N-بنثيل، N-هكسيل، أيزو
 بروبييل، أيزو بيوتيل، S-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، نيو بنتيل، ١-إيثيل
 بروبييل، ٤-ميثيل بنتيل، ٣-ميثيل بنتيل، ٢-ميثيل بنتيل، ١-ميثيل بنتيل، ٣، ٣-داي ميثيل
 ١٥ بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ١-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٣-داي
 ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١-إيثيل بيوتيل، ٢-إيثيل بيوتيل، t-بنتيل، أيزو
 هكسيل، وما شابه. R تكون على نحو أكثر تفضيلاً عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثيل،
 وعلى نحو مفضل على وجه التحديد ذرة هيدروجين.

في الصيغة السابقة (I)، R1 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو أو مجموعة C1-6 ألكيل. على
 الرغم من أن أمثلة معينة "مجموعة C1-6 ألكيل" تكون كما هو محدد أعلاه، المفضلة "مجموعات
 C1-6 ألكيل" تتضمن مجموعات ميثيل، إيثيل، N-بروبيل، N-بروتيل، N-بنثيل، N-هكسيل،
 أيزو بروبييل، أيزو بيوتيل، S-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، نيو بنتيل، ١-
 أيزو بروبييل، أيزو بيوتيل، S-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، نيو بنتيل، ١-

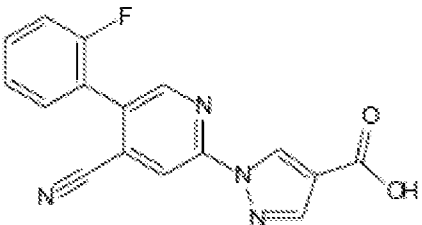
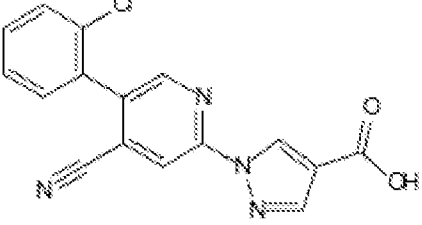
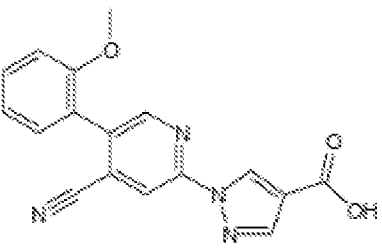
إيثيل بروبييل، ٤-ميثيل بنتيل، ٣-ميثيل بنتيل، ٢-ميثيل بنتيل، ١-ميثيل بنتيل، ٣، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ١-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١-إيثيل بيوتيل، ٢-إيثيل بيوتيل، t-بنتيل، أيزو هكسيل، وما شابه. R1 تكون على نحو أكثر تفضيلاً عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو أو مجموعة ميثيل، وعلى نحو مفضل على وجه التحديد ذرة هيدروجين.

في الصيغة السابقة (I)، R2 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة أمينو أو مجموعة C1-6 ألكيل. على الرغم من أن أمثلة معينة "مجموعة C1-6 ألكيل" تكون كما هو محدد أعلاه، المفضلة "مجموعات C1-6 ألكيل" تتضمن مجموعات ميثيل، إيثيل، N-بروبييل، N-بروتيل، N-بنتيل، N-هكسيل، أيزو بروبييل، أيزو بيوتيل، s-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، ١-نيو بنتيل، ١-إيثيل بروبييل، ٤-ميثيل بنتيل، ٣-ميثيل بنتيل، ٢-ميثيل بنتيل، ١-ميثيل بنتيل، ٣، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ١-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١-إيثيل بيوتيل، ٢-إيثيل بيوتيل، t-بنتيل، أيزو هكسيل، وما شابه. R2 تكون على نحو أكثر تفضيلاً عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثيل، وعلى نحو مفضل على وجه التحديد مجموعة ميثيل.

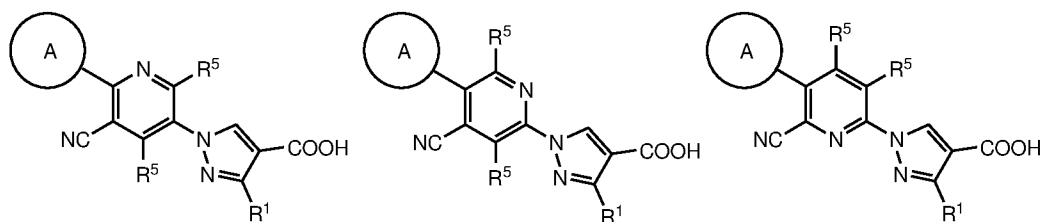
في الصيغة السابقة (I)، R3 و R4 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C1-6 ألكيل، حيث R3 و R4 يمكن أخذها معاً لتشكيل مع ذرة نيتروجين متصلة بها حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين. على الرغم من أن أمثلة معينة "مجموعة C1-6 ألكيل" و"حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين" تكون كما هو محدد أعلاه، المفضلة "مجموعات C1-6 ألكيل" تتضمن مجموعات ميثيل، إيثيل، N-بروبييل، N-بروتيل، N-بنتيل، N-هكسيل، أيزو بروبييل، أيزو بيوتيل، s-بيوتيل، t-بيوتيل، أيزو بنتيل، ٢-ميثيل بيوتيل، ١-نيو بنتيل، ١-إيثيل بروبييل، ٤-ميثيل بنتيل، ٣-ميثيل بنتيل، ٢-ميثيل بنتيل، ١-ميثيل بنتيل، ٣، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ١-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١، ٣-داي ميثيل بيوتيل، ٢، ٢-داي ميثيل بيوتيل، ١-إيثيل بيوتيل، t-بنتيل، أيزو هكسيل، وما شابه، والمفضلة "حلقات غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين" تتضمن حلقات بيروليدين، بيريدين، بيبيرازين، أزيبان، داي

أزيبان، أزوكان، مورفولين، ثيو مورفولين، تترا هيدرو بيريدين، وما شابه. على نحو أكثر تفضيلاً ك R3، R4، و"حلقات غير متجانسة أحادية مشبعة تحتوي على النيتروجين" تكون ذرة هيدروجين، مجموعة ميثيل، بيروليدين، بيبيريدين، ببيرازين، ومورفولين، والمفضل على وجه التحديد يكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ميثيل، ومورفولين.

رقم المركب	البنية	الاسم
١		حمض ١-(٤-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل
٢		حمض ١-[٤-سيانو-٥-(٤-ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل
٣		حمض ١-[٤-سيانو-٥-(٢-إيثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل
٤		حمض ١-[٤-سيانو-٥-(٢-ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل

<p>حمض ١-٤-سيانو-٥-(٢)- فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥-(٢)- كلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيلي</p>		<p>٦</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥-(٢)- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيلي</p>		<p>٧</p>

في الصيغة السابقة (I)، X، Y، و Z تمثل CR5 أو ذرة نيتروجين، حيث واحدة من X، Y، و Z تمثل ذرة نيتروجين والاثنين المتبقيتين تمثلان CR5. الحالات الثلاثة حيث كل واحدة من X، Y، و Z تكون عبارة عن ذرة نيتروجين يمكن تمثيلها بالصيغ البنائية التالية. من بينها، واحدة حيث يفضل أن تكون Y عبارة عن ذرة نيتروجين.



R5 تتضمن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة C1-6 ألكيل، ويفضل ذرة هيدروجين.

في الصيغة السابقة (I)، كتوليفة من A، Q، R، R1، R2، R3، R4، R5، X، Y، و Z، يفضل توليفة من المجموعات المفضلة، الموصوف كل منها أعلاه، ويفضل أكثر توليفة من المجموعات الموصوفة على أنها أكثر تفضيلاً. التوليفة حيث و R1 في بنية الصيغة (I) لتوليفة من المجموعات

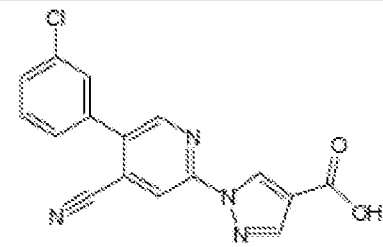
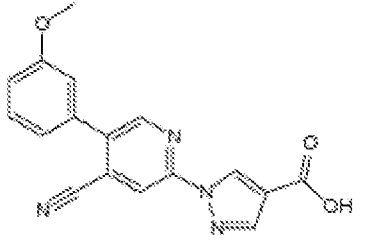
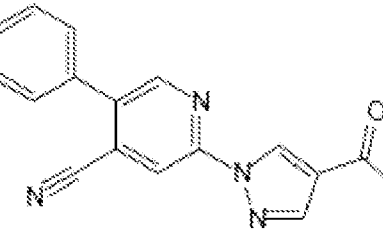
الموصوفة على أنها الأكثر تفضيلاً المستبدلة بالمجموعات المفضلة على وجه التحديد هي المفضلة على وجه التحديد.

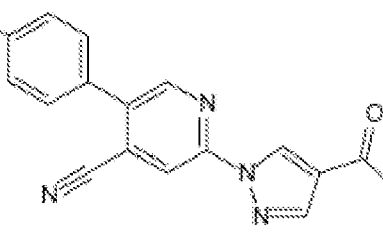
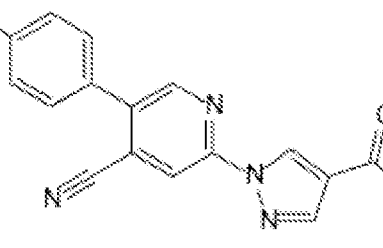
المركبات وفقاً للاختراع الحالي هي تلك التي تظهر نشاط مثبط ممتاز لزانثين أكسيداز. بالإضافة إلى ذلك، المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثيرات خافضة ممتازة لحمض اليوريك. علاوة على ذلك، المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثيرات خافضة مستدامة مطولة لحمض اليوريك.

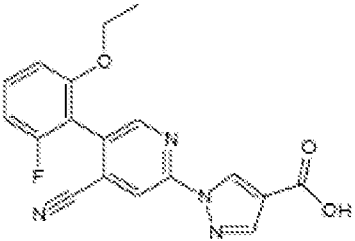
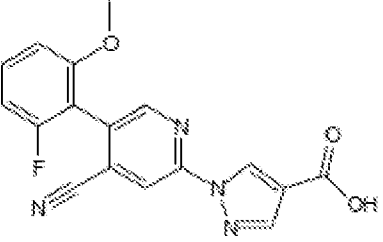
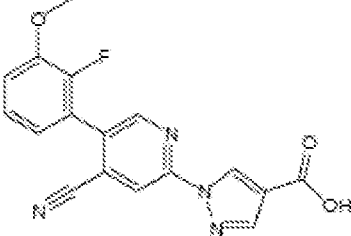
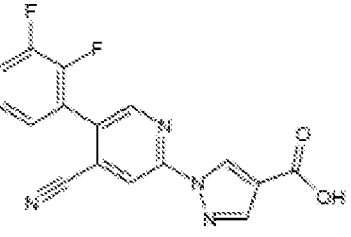
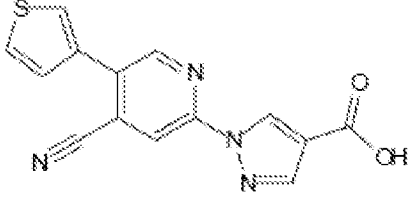
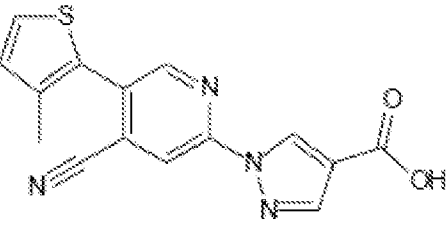
٥

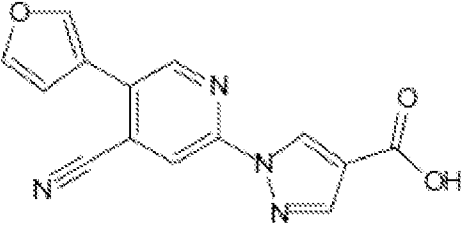
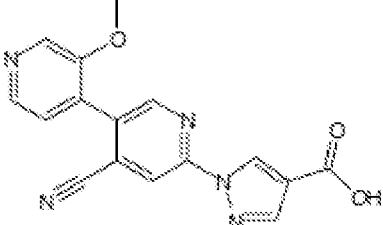
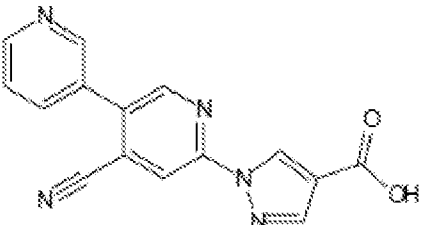
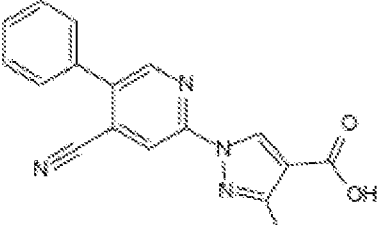
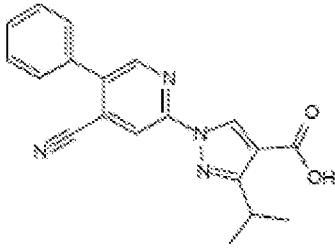
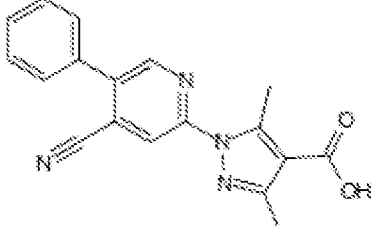
يمكن أن تتضمن أمثلة معينة من المركبات المفضلة المركبات التالية.

رقم المركب	البنية	الاسم
٨		حمض ١- {٤-سيانو-٥- (٢-تراي فلورو ميثيل) فينيل} بيريدين-٢-يل- H١-ديرازول-٤- كربوكسيلي
٩		حمض ١- {٤-سيانو-٥- (٢-تراي فلورو ميثوكسي) فينيل} بيريدين-١-يل- H١-بيرازول-٤- كربوكسيلي
١٠		حمض ١- {٤-سيانو-٥- (٣-ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل-} H١-بيرازول-٤- كربوكسيلي
١١		حمض ١- {٤-سيانو-٥- (٣-فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل-} H١-بيرازول-٤- كربوكسيلي

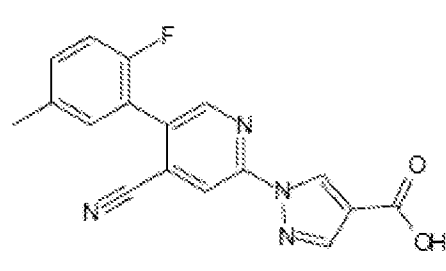
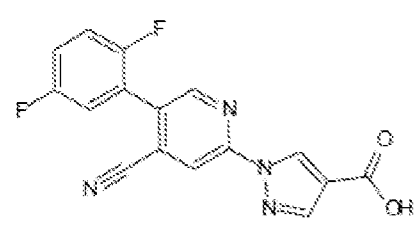
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)-كلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٢</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]- ١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٣</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤)-ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٤</p>

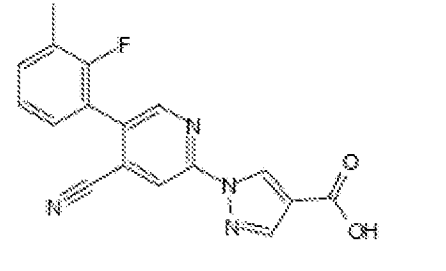
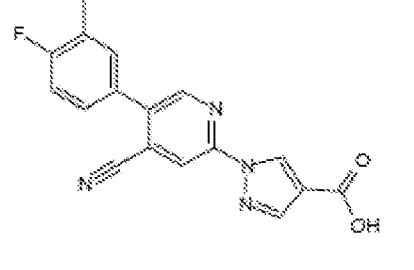
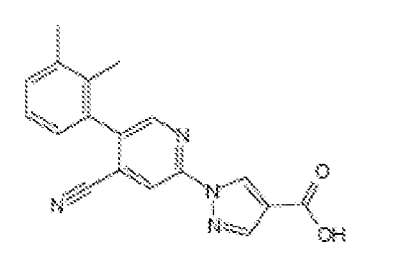
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤)-كلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٥</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤)- هيدروكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]- ١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٦</p>

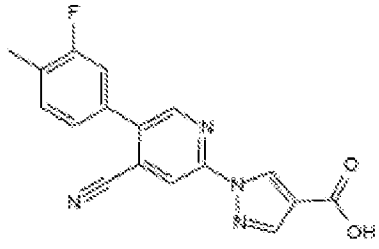
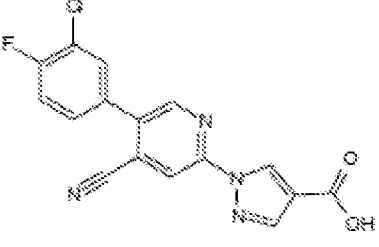
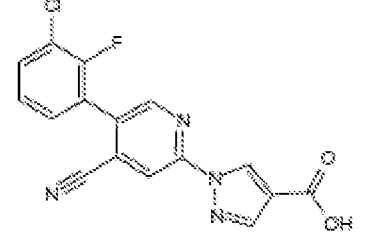
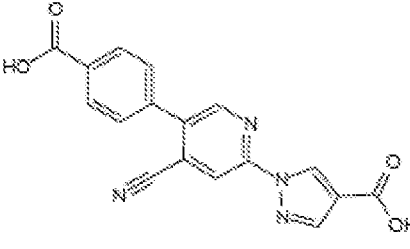
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)- ايثوكسي -٦- فلورو فينيل) بيريدين- ٢-يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٧</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)- فلورو -٦- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢- يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٨</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)- فلورو -٣- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢- يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>١٩</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)، ٣- داي فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٢٠</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٣) ثيو فين- ٣-يل)بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول- ٤- كربوكسيل</p>		<p>٢١</p>
<p>الاسم</p>	<p>البنية</p>	<p>رقم المركب</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٣)- ميثيل ثيو فين ٢-يل)بيريدين-٢- يل]-H١-بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٢٢</p>

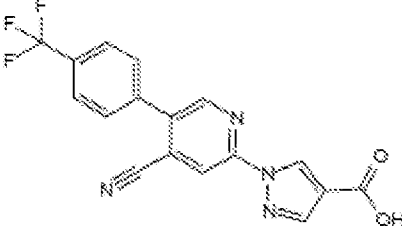
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-(فیوران-۳-یل)بیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۳</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-(۳-یل)میتوکسیبیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۴</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-(بیریدین-۳-یل)بیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۵</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-فینیل-بیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۶</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-فینیل-بیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۷</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵-فینیل-بیریدین-۲-یل]-H۱-بیرازول-۴-کربوکسیلی</p>		<p>۲۸</p>

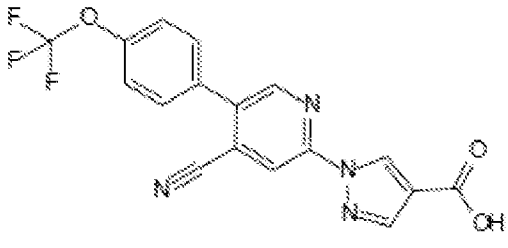
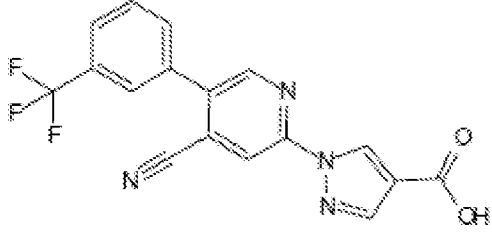
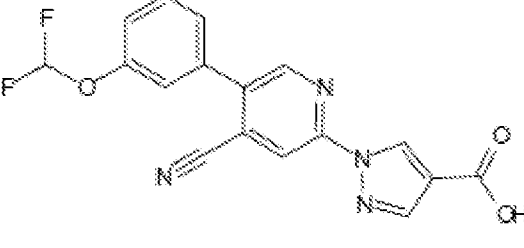
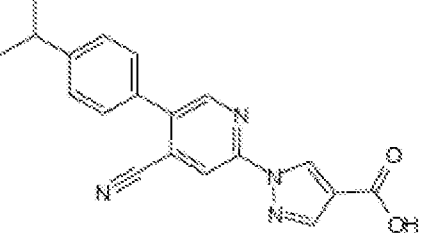
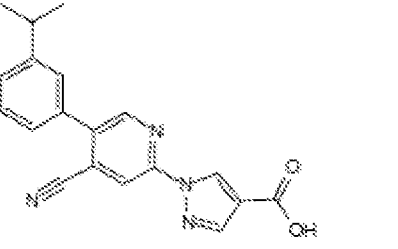
رقم المركب	البنية	الاسم
٢٩		حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤)-فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٣٠		حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)-اينوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٣١		حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)-بروبوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٣٢		حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٢، ٤)-داي فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٣٣		حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٢)-فلورو -٤- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل

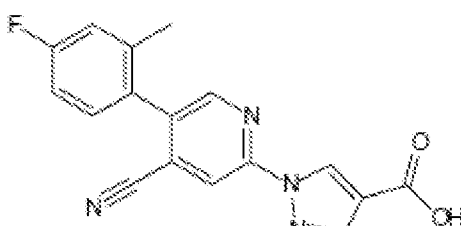
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)- فلورو -٥- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-١-بيرازول- ٤- كربوكسيل</p>		<p>٣٤</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)، ٥- داي فلورو فينيل) بيريدين- ٢-يل]-١-بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٣٥</p>

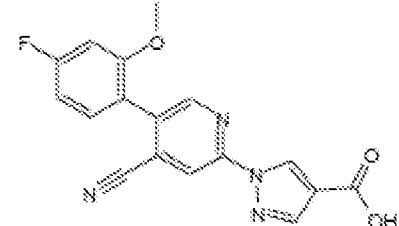
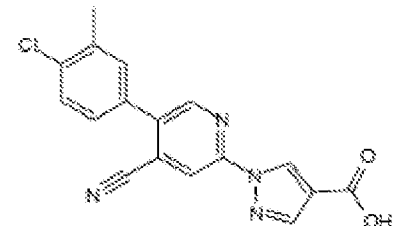
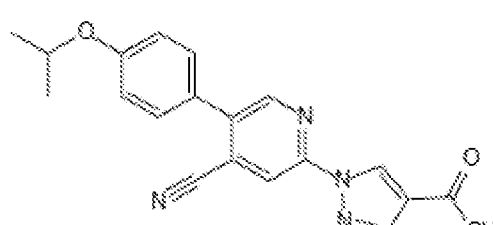
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)- فلورو -٣- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-١-بيرازول- ٤- كربوكسيل</p>		<p>٣٦</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٤)- فلورو -٣- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]-١-بيرازول- ٤- كربوكسيل</p>		<p>٣٧</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥-(٢)، ٣- داي ميثيل فينيل) بيريدين- ٢-يل]-١-بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٣٨</p>

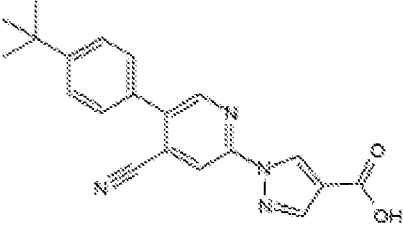
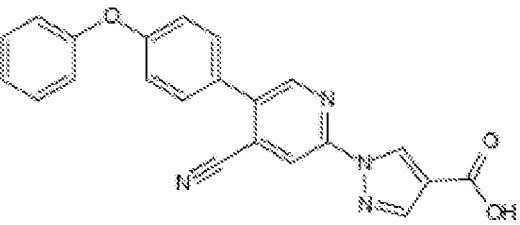
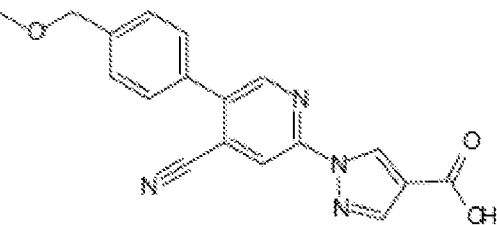
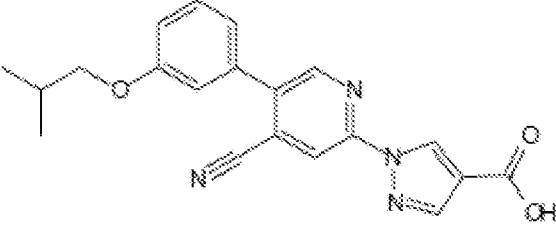
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)- فلورو -٤- -ميثيل دينيل] (ديريدين-٢-يل) -H١- ديرازول-٤- -كربوكسيل</p>		<p>٣٩</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)- فلورو -٤- -كلورو دينيل] (ديريدين-٢-يل) -H١- ديرازول-٤- -كربوكسيل</p>		<p>٤٠</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٣)- فلورو -٢- -كلورو دينيل] (ديريدين-٢-يل) -H١- ديرازول-٤- -كربوكسيل</p>		<p>٤١</p>
<p>حمض ١- [٥- (٤-كربوكسي فينيل) -٤- -سيانو بيريدين-٢- يل] -H١-ديرازول-٤- - كربوكسيل</p>		<p>٤٢</p>

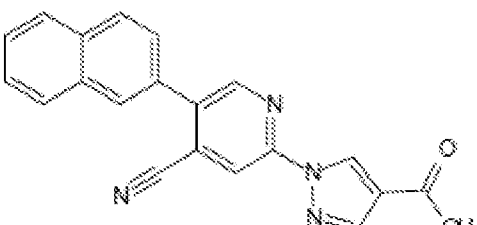
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١- {٤-سيانو-٥- (٥)- فلورو (تراي) ميثيل} (فينيل) بيريدين-٢- يل] -H١-ديرازول-٤- -</p>		<p>٤٣</p>

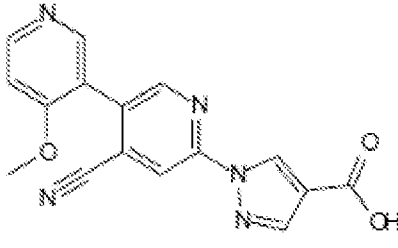
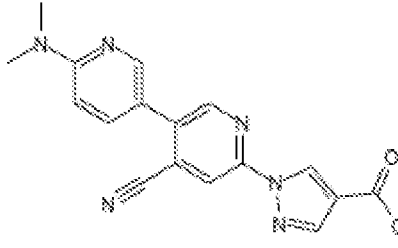
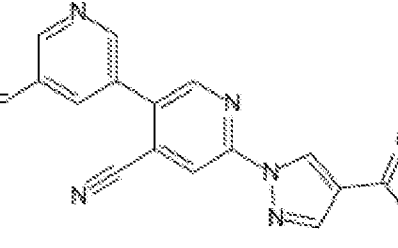
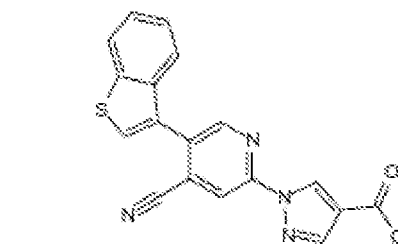
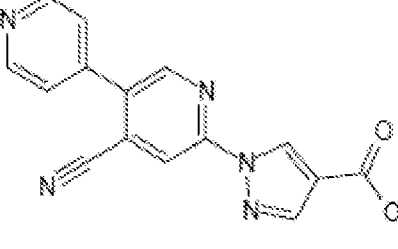
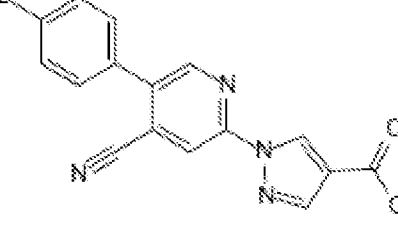
کربوکسیلی		
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- [۴- (تري فلورو میٹوکسی) فینیل] پیریدین-یل} -H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۴۴</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- [۳- (تري فلورو میٹیل) فینیل] پیریدین-۲- یل} -H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۴۵</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- [۳- (دای فلورو میٹوکسی) فینیل] پیریدین-۲-یل} -H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۴۶</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- [۴- (بروبان-۲-یل) فینیل] پیریدین-۲-یل} -H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۴۷</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- [۳- (بروبان-۲-یل) فینیل] پیریدین-۲-یل} -H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۴۸</p>

<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤- فلورو -٢- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٤٩</p>
---	--	-----------

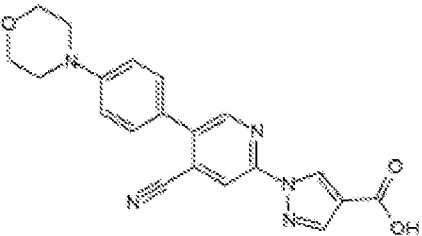
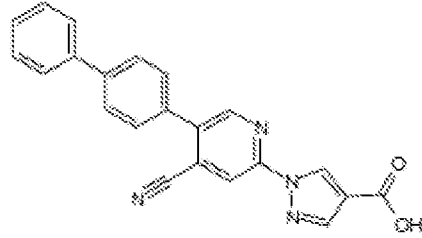
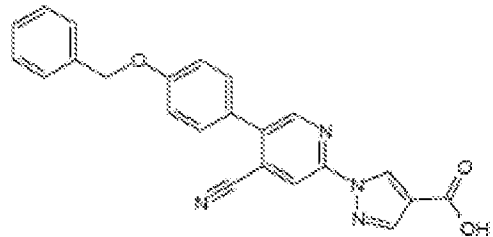
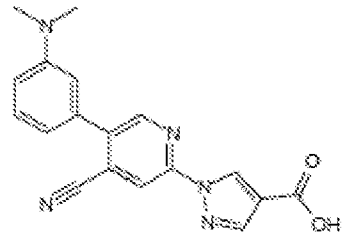
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤- فلورو -٢- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٥٠</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤- كلورو -٣- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٥١</p>
<p>حمض ١- [٤-سيانو-٥- (٤- بروبان-٢-يلوكسي) فينيل] بيريدين-٢- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٥٢</p>

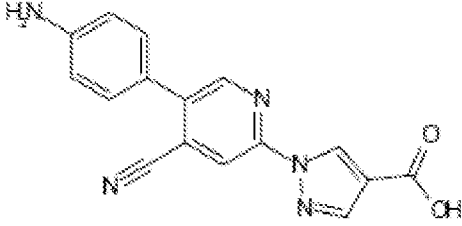
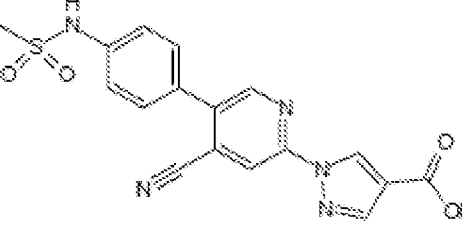
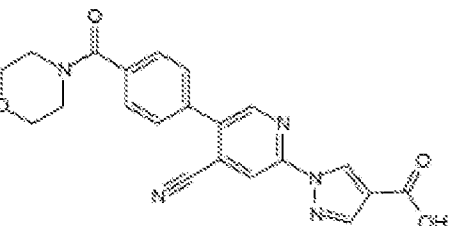
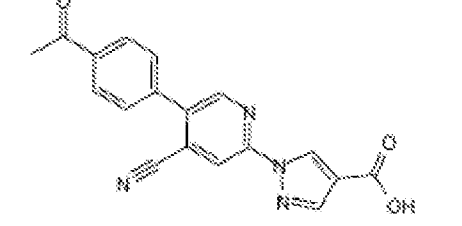
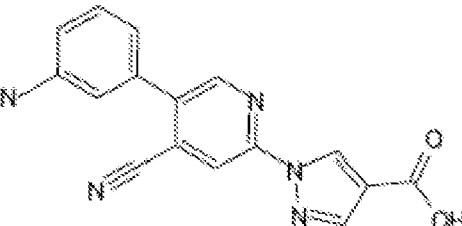
<p>حمض ١-٥-٤]-١- بيوتيل فينيل) -٤- سيانو بيريدين -٢-يل]-١- بيرازول -٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥٣</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥- (٤-فينوكسي فينيل) بيريدين -٢-يل]-١- بيرازول -٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥٤</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥- [٤- (ميثوكسي ميثيل) فينيل] بيريدين -٢-يل]-١- بيرازول -٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥٥</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥- [٣-(بروبان-٢-يل) فينيل] بيريدين -٢-يل]-١- بيرازول -٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥٦</p>

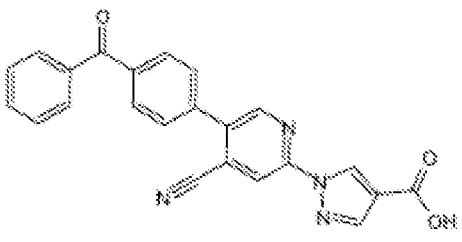
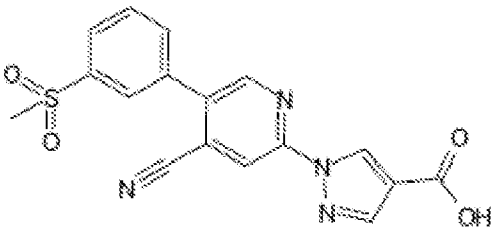
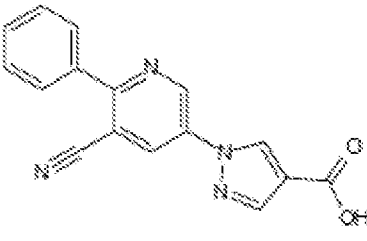
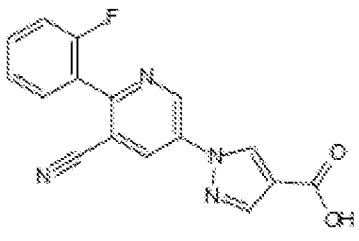
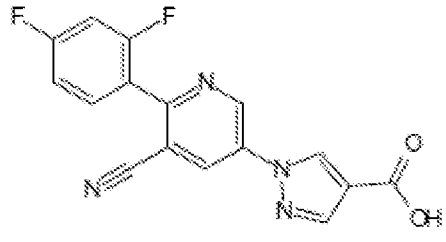
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥- (نافثالين-٢-يل) بيريدين -٢- يل]-١- بيرازول -٤- كربوكسيلي</p>		<p>٥٧</p>

<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵- (۴) - میثوکسی بیریدین - ۳ (یل) بیریدین - ۲ - [یل - H۱ - بیرازول - ۴ - کربوکسیلی</p>		<p>۵۸</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- (۶) - (دای میثیل آمینو) بیریدین - ۳ (یل) [بیریدین - ۲ - {یل - H۱ - بیرازول - ۴ - کربوکسیلی</p>		<p>۵۹</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵- (۵) - فلورو بیریدین - ۳ - (یل) بیریدین - ۲ - [یل - H۱ - بیرازول - ۴ - کربوکسیلی</p>		<p>۶۰</p>
<p>حمض ۱- (۱) - ۵- (۱) - بنزوئتیو سینو - ۴ - (یل) - ۳ - بیریدین - ۲ - [یل - H۱ - بیرازول - ۴ - کربوکسیلی</p>		<p>۶۱</p>
<p>حمض ۱- [۴-سیانو-۵- (۵) - (بیریدین - ۴ - (یل) بیریدین - ۲ - (یل) - [یل - H۱ - بیرازول - ۴ - کربوکسیلی</p>		<p>۶۲</p>
<p>حمض ۱- {۴-سیانو-۵- (۴) - (میثیل سلفونیل) فینیل] بیریدین - ۲ - {یل - H۱ - بیرازول - ۴ -</p>		<p>۶۳</p>

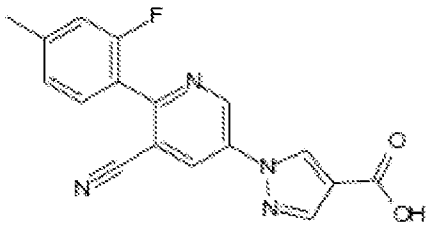
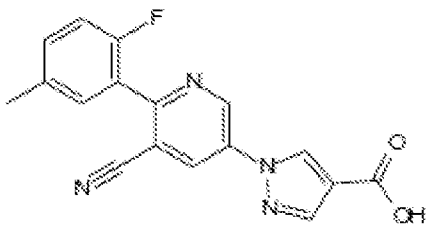
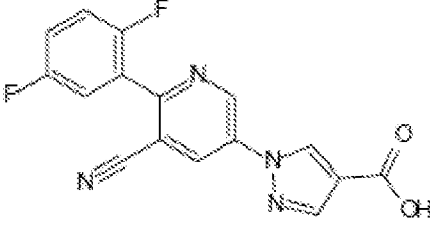
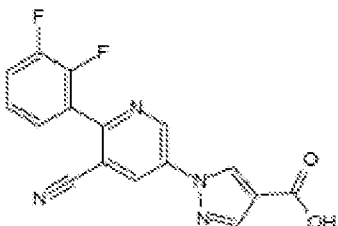
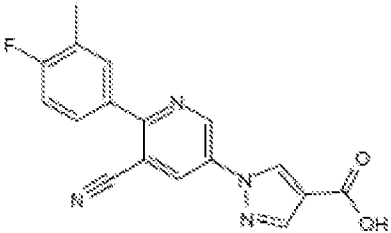
كربوكسيلى		
-----------	--	--

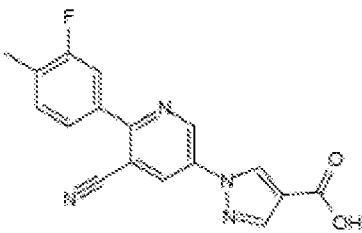
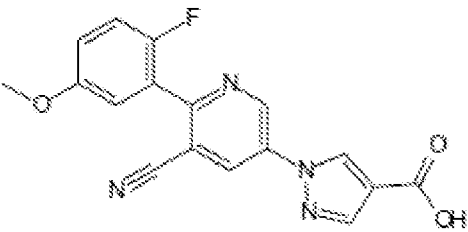
رقم المركب	البنية	الاسم
٦٤		حمض ١ - {٤-سيانو-٥-} - [٤-يل (مورفولين-٤-يل) فينيل] بيريدين-٢-يل-١ - H بيرازول-٤- كربوكسيلى
٦٥		حمض ١ - {٤-سيانو-٥-} - [٤-يل (فينيل فينيل) بيريدين-٢-يل] - H١ - بيرازول-٤- كربوكسيلى
٦٦		حمض ١ - {٥-} - [٤-يل (بنزيلوكسي) فينيل] - ٤-سيانو - بيريدين-٢-يل-١ - H١ - بيرازول-٤- كربوكسيلى
٦٧		حمض ١ - {٤-سيانو-٥-} - [٣-يل (داي ميثيل أمينو) فينيل] بيريدين-٢-يل-١ - H١ - بيرازول-٤- كربوكسيلى

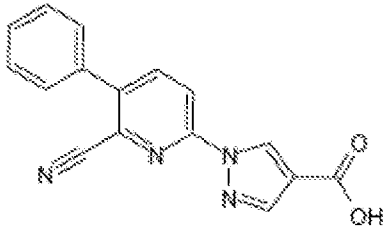
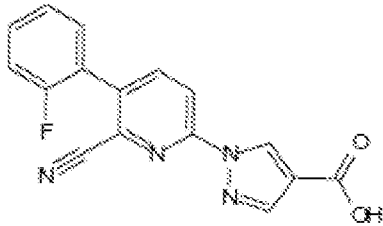
<p>حمض ١ -[٥-٤)-أمينو فينيل) -٤- سيانو بيريدين - ٢-يل]-H١-بيرازول -٤ كربوكسيل</p>		<p>٦٨</p>
<p>حمض ١ -[٤-سيانو-٥-٤)- ميثان سلفون أميدو فينيل) بيريدين -٢-يل]-H١ بيرازول -٤- كربوكسيل</p>		<p>٦٩</p>
<p>حمض ١ -[٤-سيانو-٥-٤)- (مورفولين -٤- يل)كاربونيل فينيل] بيريدين - ٢-يل]-H١-بيرازول -٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٠</p>
<p>الاسم</p>	<p>البنية</p>	<p>رقم المركب</p>
<p>حمض ١ -[٥-٤)-أسيتو فينيل) -٤- سيانو بيريدين - ٢-يل]-H١-بيرازول -٤ كربوكسيل</p>		<p>٧١</p>
<p>حمض ١ -[٤-سيانو-٥-٤)- (٣- نيترو فينيل) بيريدين - ٢-يل]-H١-بيرازول -٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٢</p>

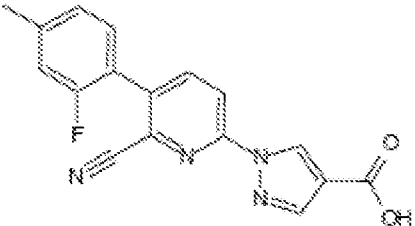
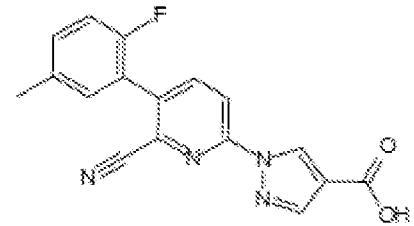
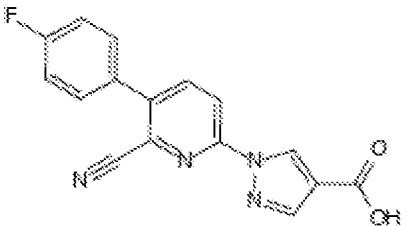
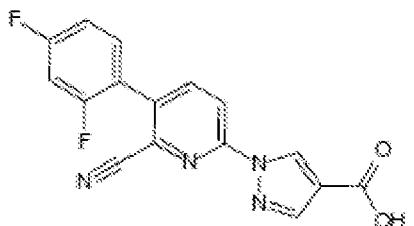
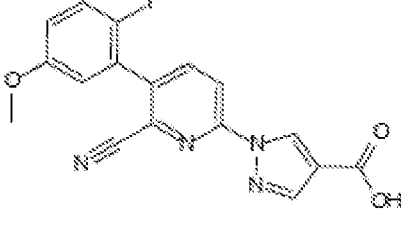
<p>حمض ١-٥-(٤-بنزويل فينيل) -٤- سيانو بيريدين- ٢-يل- [H١-بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٣</p>
<p>حمض ١-٤-سيانو-٥- (٤- ميثان سلفونيل فينيل) بيريدين-٢-يل- [H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٤</p>
<p>حمض ١-(٥-سيانو-٦- فينيل بيريدين-٣-يل)-H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٥</p>
<p>حمض ١-٥-سيانو-٦- (٢- فلورو فينيل) بيريدين- ٣-يل- [H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٦</p>
<p>حمض ١-٥-سيانو-٦-(٢، ٤- داي فلورو فينيل) بيريدين-٣-يل- [H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٧٧</p>

الاسم	البنية	رقم المركب
-------	--------	------------

<p>حمض ۱- [۵-سیانو-۶- (۲- فلورو -۴- میثیل فینیل) بیریدین-۳-یل]- -H۱ بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۷۸</p>
<p>حمض ۱- [۵-سیانو-۶- (۲- فلورو -۵- میثیل فینیل) بیریدین-۳-یل]- -H۱ بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۷۹</p>
<p>حمض ۱- [۵-سیانو-۶- (۲، ۵- دای فلورو فینیل) بیریدین-۳-یل]-H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۰</p>
<p>حمض ۱- [۵-سیانو-۶- (۲، ۳- دای فلورو فینیل) بیریدین-۳-یل]-H۱- بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۱</p>
<p>حمض ۱- [۵-سیانو-۶- (۴- فلورو -۳- میثیل فینیل) بیریدین-۳-یل]- -H۱ بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۲</p>

<p>حمض ١- [٥-سيانو-٦- (٣- فلورو -٤- ميثيل فينيل) بيريدين-٣-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٨٣</p>
<p>حمض ١- [٥-سيانو-٦- (٢- فلورو -٥- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٣-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٨٤</p>

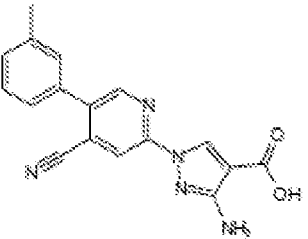
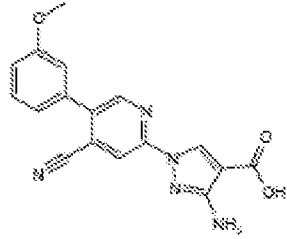
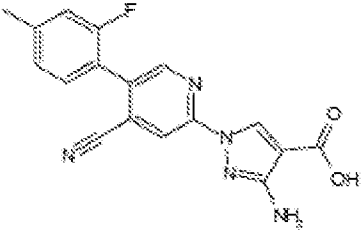
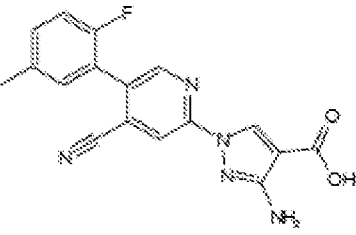
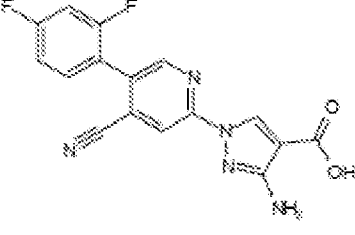
الاسم	البنية	رقم المركب
<p>حمض ١- [٦-سيانو-٥- فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١-بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٨٥</p>
<p>حمض ١- [٦-سيانو-٥- (٢- فلورو فينيل) بيريدين- ٢-يل]- H١- بيرازول-٤- كربوكسيل</p>		<p>٨٦</p>

<p>حمض ۱ -[۶-سیانو-۵- (۲) فلورو -۴- میثیل (فینیل) بیریدین-۲-یل-] H۱ - بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۷</p>
<p>حمض ۱ -[۶-سیانو-۵- (۲) فلورو -۵- میثیل (فینیل) بیریدین-۲-یل-] H۱ - بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۸</p>
<p>حمض ۱ -[۶-سیانو-۵- (۲) فلورو -۵- میثیل (فینیل) بیریدین-۲-یل-] H۱ - بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۸۹</p>
<p>حمض ۱ -[۶-سیانو-۵- (۲، ۴- دای فلورو فینیل) بیریدین-۲-یل-]-H۱ بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۹۰</p>
<p>حمض ۱ -[۶-سیانو-۵- (۲) فلورو -۵- میثوکسی (فینیل) بیریدین-۲-یل-] H۱ - بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۹۱</p>

رقم المركب	البنية	الاسم
٩٢		حمض ١ - [٦-سيانو-٥- (٣- ميثيل فينيل) بيريدين - ٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٩٣		حمض ١ - [٦-سيانو-٥- (٣- إيثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٩٤		حمض ١ - [٦-سيانو-٥- (٤- فلورو -٣- ميثيل فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٩٥		حمض ١ - [٦-سيانو-٥- (٢، ٦- داي فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل
٩٦		حمض ١ - [٦-سيانو-٥- (٢- فلورو -٦- ميثوكسي فينيل) بيريدين-٢-يل]- H١ - بيرازول-٤- كربوكسيل

كربوكسيلى		
حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥- فينيل بيريدين- ٢-يل)-H١-بيرازول- ٣-كربوكسيلى		٩٧
حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥- (٢- فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيلى		٩٨

الاسم	البنية	رقم المركب
حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥- (٤- فلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيلى		٩٩
حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥- (٤- كلورو فينيل) بيريدين-٢-يل]-H١- بيرازول-٤- كربوكسيلى		١٠٠

<p>حمض ۳-أمینو-۱-[-۴] سیانو-۵-(۳- میثیل فینیل) بیریدین-۲-یل-[-H۱] بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۱۰۱</p>
<p>حمض ۳-أمینو-۱-[-۴] سیانو-۵-(۳- میثوکسی فینیل) بیریدین-۲-یل- -H۱ بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۱۰۲</p>
<p>حمض ۳-أمینو-۱-[-۴] سیانو-۵-(۲- فلورو میثیل فینیل) بیریدین-۲- یل-[-H۱]بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۱۰۳</p>
<p>حمض ۳-أمینو-۱-[-۴] سیانو-۵-(۲- فلورو میثیل فینیل) بیریدین-۲- یل-[-H۱]بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۱۰۴</p>
<p>حمض ۳-أمینو-۱-[-۴] سیانو-۵-(۲، ۴- دای فلورو فینیل) بیریدین-۲- یل-[-H۱] بیرازول-۴- کربوکسیلی</p>		<p>۱۰۵</p>

رقم المركب	البنية	الاسم
١٠٦		حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥-٤- فلورو -٣- ميثيل فينيل) بيريدين -٢-يل- H١-بيرازول-٤- كربوكسيل
١٠٧		حمض ٣-أمينو-١-٤- سيانو-٥-٢- فلورو -٥- ميثوكسي فينيل) بيريدين -٢- يل] ١- H-بيرازول-٤- كربوكسيل

يشير رقم المركب إلى رقم المركب في الجداول أعلاه.

من هذه المركبات، المركبات الأكثر تفضيلاً ١، ٢، ٥، ٦، ٧، ١٠، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٧، ٤٨، ٥٠، ٥١، ٥٢، ٥٣، ٥٤، ٥٥، ٥٧، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٤، ٦٥، ٦٦، ٦٨، ٦٩، ٧٠، ٧١، ٧٣، ٩٧، ٩٨، ٩٩، ١٠٠، ١٠١، ١٠٢، ١٠٣، ١٠٤، ١٠٥، ١٠٦، و١٠٧، والمفضلة كذلك هي المركبات ١، ٥، ١٠، ١٤، ١٩، ٢١، ٣٣، ٩٧، و٩٨.

في المركب الممثل بالصيغة السابقة (II) الذي يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) وفقاً للاختراع الحالي، تعريفات A، Q، R، R1، R2، R3، R4، R5، X، Y، و Z تكون متشابهة كتلك في الصيغة السابقة (I). W تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، أو مجموعة سيانو. W تكون على نحو أكثر تفضيلاً عبارة عن ذرة هالوجين أو مجموعة سيانو، وعلى نحو مفضل على وجه التحديد مجموعة سيانو. R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل.

تعريف مجموعة حماية من كربوكسيل هو كما محدد أعلاه، وتكون على نحو مفضل عبارة عن مجموعة ميثيل، إيثيل، أو بنزيل.

علاوة على ذلك، في المركب الممثل بالصيغة السابقة (III) الذي يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) وفقاً للاختراع الحالي، تعريفات R، R1، R5، X، Y و Z تكون متشابهة كتلك في الصيغة السابقة (I). V تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة هيدروكسيل، أو مجموعة بنزيلوكسي. V تكون على نحو مفضل عبارة عن ذرة هالوجين، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة هيدروكسيل، أو مجموعة بنزيلوكسي. W تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، أو مجموعة سيانو. W تكون على نحو أكثر تفضيلاً عبارة عن ذرة هالوجين أو مجموعة سيانو، وعلى نحو مفضل على وجه التحديد مجموعة سيانو. R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل. تعريف مجموعة حماية من كربوكسيل هو كما محدد أعلاه، وتكون على نحو مفضل عبارة عن مجموعة ميثيل، إيثيل، أو بنزيل.

في المركب الممثل بالصيغة السابقة (IV) الذي يمكن استخدامه كمركب وسيط في تصنيع المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) وفقاً للاختراع الحالي، تعريفات A، Q، R2، R3، R4، R5، X، Y و Z تكون متشابهة كتلك في الصيغة السابقة (I). X2 تمثل ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي أو مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي. يفضل ذرة هالوجين.

<طرق التخليق العامة>

مركبات لها الصيغة (I) وفقاً للاختراع الحالي والمركبات الوسيطة يمكن تخليقها وفقاً، على سبيل المثال، لأي من طرق التخليق كما هو موصوف أدناه. يجدر ملاحظة أنه، في كل صيغة، A، R، R1، Q، X، Y و Z تكون كما هو محدد للصيغة (I). بالإضافة إلى ذلك، الكواشف، المذيبات، وغيرها الموضحة في الصيغ الكيميائية كشرط تكون للتوضيح فقط، كما هو مذكور أيضاً في السياق. إذا لزم الأمر، يمكن حماية كل مجموعة استبدال بمجموعة حماية ملائمة ويمكن نزع

حمايتها عند مرحلة ملائمة. يجدر ملاحظة أنه، كمجموعات حماية ملائمة وطرق لإزالتها، يمكن استخدام مجموعات حماية كل مجموعة استبدال المستخدمة على نطاق واسع في الفن والطرق المعروفة، على سبيل المثال تلك الموصوفة في THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc.

٥ بالإضافة إلى ذلك، عندما يتم استخدام الاختصارات لمجموعات الاستبدال، الكواشف، والمذيبات في النص أو في الجداول، فهي ترمز إلى ما يلي.

DMF: N,N-داي ميثيل فورماميد

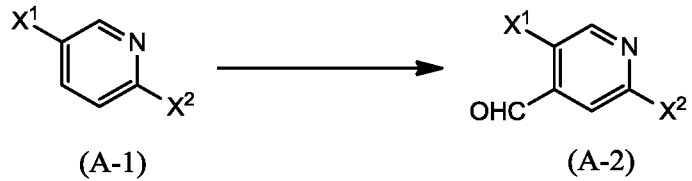
THF: تتراهيدرو فيوران

Ph: فينيل

١٠ TFA: حمض تري فلورو أسيتيك

طريقة التخليق (A)

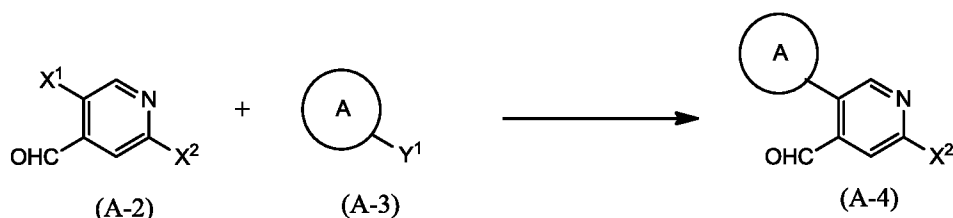
تخليق المركب (A-2)



١٥ (في الصيغ، X¹ و X² تمثل مجموعات تاركة) المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X¹ و X² تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (A-2) بواسطة المعالجة بالليثيوم أو المعالجة بالصوديوم لعدد ٤ مواضع من بيريدين الخاص بالمركب (A-1) باستخدام مادة قاعدية، يتبع ذلك المعالجة بالفورميل باستخدام عامل معالجة بالفورميل. المواد القاعدية تتضمن داي أيزو بروبييل أمين الليثيوم (LDA) الذي يتم تحضيره من داي أيزو بروبييل أمين و N-بروتيل الليثيوم، وما شابه. عوامل المعالجة بالفورميل تتضمن N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-فورميل مورفولين، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة إحداث تفاعل

للمركب (A-1) مع كمية مكافئة أو كمية إضافية صغيرة من المادة القاعدية في مذيب خامل عند ٧٨- درجة مئوية إلى صفر درجة مئوية، ثم إضافة كمية مكافئة أو كمية زائدة من عامل المعالجة بالفورميل، والسماح لهم بالتفاعل لمدة ٠,٥ إلى ٥ ساعات بصورة عادية. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، أو مذيب مختلط منها، وما شابه.

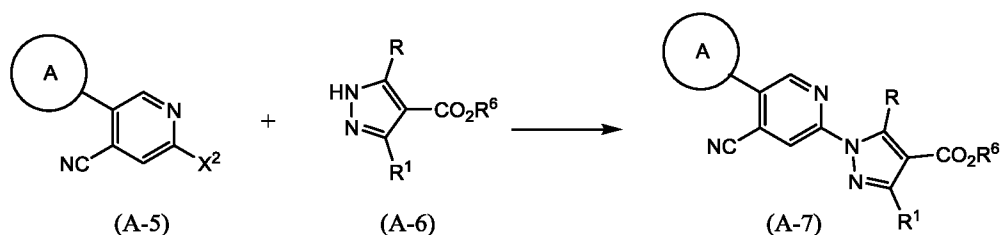
خليق المركب (A-4)



(في الصيغ، X1 و X2 تمثل المجموعات التاركة، و Y1 تمثل B(OH)2 أو B(OR7)OR8، حيث R7 و R8 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R7 و R8 تؤخذ معًا لتمثل مجموعة C1-6 ألكيلين) هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (A-4) بواسطة إقران المركبات (A-2) و (A-3). المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X1 و X2 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة استخدام كميات مكافئة من المركبات (A-2) و (A-3) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية ومحفز من البالاديوم بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان،

فورمات البوتاسيوم، أو أسيتات الصوديوم، كربونات مثل كربونات البوتاسيوم، كربونات الصوديوم، أو كربونات هيدروجين الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل تري إيثيل أمين، بيريدين، أو ٤-أمينو بيريدين. التفاعل يتم إجراؤه بواسطة السماح للمواد المتفاعلة بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات المستخدمة في هذا التفاعل تتضمن المذيبات مثل حمض أسيتيك، حمض فورميك، تولوين، بنزين، بيريدين، أسيتات إيثيل، داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، كلوروفورم، تترا كلوريد الكربون، إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، ١، ٢-داي ميثيل فورماميد (DMF)، -N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ميثانول، إيثانول، و ٢-بروبانول. ١٠

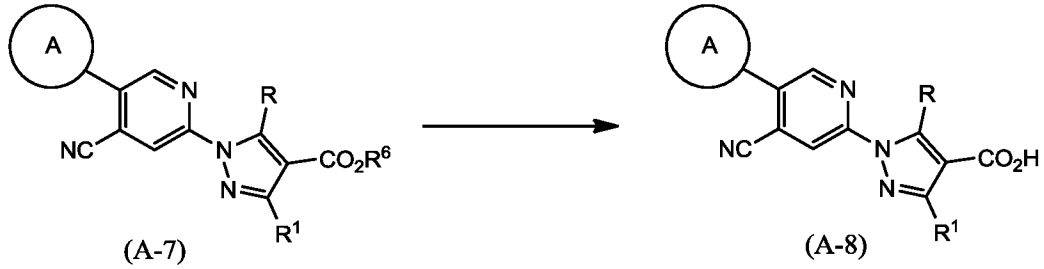
تخليق المركب (A-7)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل و X2 تمثل مجموعة تاركة) المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X2 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة -p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (A-5) و (A-6) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في التفاعل مذيب خامل في وجود محفز قاعدي بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، لا تقتصر على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ٢٠

١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N،N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن هيدريد الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل ترائي إيثيل أمين، N-إيثيل-N،N-داي أيزو بروبييل أمين (DIPEA) أو ١، ٨-داي أزا باي سيكلو [٥.٤.٠]-٧-يونديسين (DBU)، وما شابه.

تخليق المركب (A-8)



١٠ (في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (A-8) وفقاً للاختراع بواسطة نزع حماية مجموعة حماية R6 المركب (A-7) باستخدام حمض أو مادة قاعدية وغيرها.

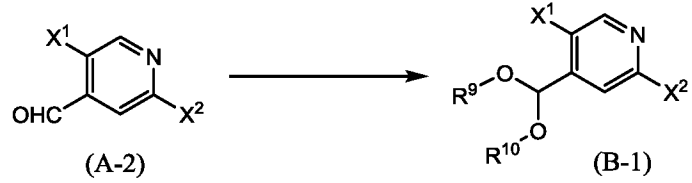
١٥ يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة السماح للمركب (A-7) بالتفاعل مع كمية مكافئة أو كمية زائدة من حمض أو مادة قاعدية في مذيب خامل بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ إلى ٥ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالمهاجرين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، ٢٠ N،N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء،

أو مذيب مختلط منها، وما شابه. الأحماض تتضمن الأحماض غير العضوية مثل كلوريد الهيدروجين، بروميد الهيدروجين، حمض السلفوريك، حمض النيتريك، حمض الفسفوريك أو محلول الأحماض المخففة بماء أو المذيبات العضوية. المواد القاعدية تتضمن هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، وفوسفات ترائي البوتاسيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه.

يمكن تخليقها المركب (A-7)، على سبيل المثال، أيضًا وفقًا لطريقة التخليق (B) الموصوفة أدناه.

طريقة التخليق (B)

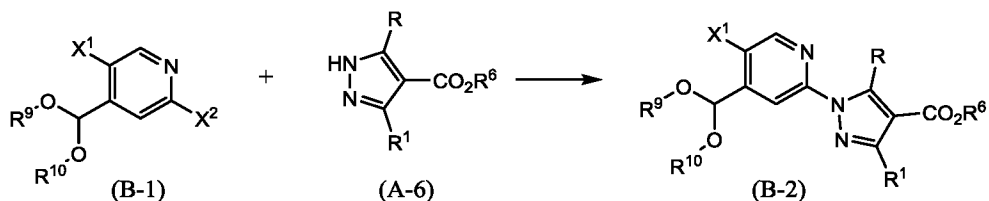
١٠ تخليق المركب (B-1)



(في الصيغ، X1 و X2 تمثل المجموعات التاركة. R9 و R10 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R9 و R10 تؤخذ معًا لتمثل مجموعة C1-6 ألكيلين) المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X1 و X2 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة -p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة ترائي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة السماح للمركب (A-2) بالتفاعل مع كمية مكافئة أو كمية زائدة من الكحول أو ترائي ألكيل أورثو فورمات في مذيب خامل في وجود حمض بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. كحمض في الوثيقة الحالية، يتم استخدام حمض برونستيد مثل كلوريد الهيدروجين، حمض ترائي فلورو أسيتيك، حمض توسيل سلفونيك، أو حمض كامفور سلفونيك، حمض Lewis مثل ترائي ميثيل سياليل ترائي فلورو سلفونات أو ترائي فلورو بوران، أو ما شابه. المذيبات المستخدمة في هذا التفاعل تتضمن، على سبيل المثال، الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي

إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و١، ٢-داي إيثان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، كلوروفورم، وتترا كلوريد الكربون، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، و٢-بروبانول، أو مذيب مختلط منها، وما شابه.

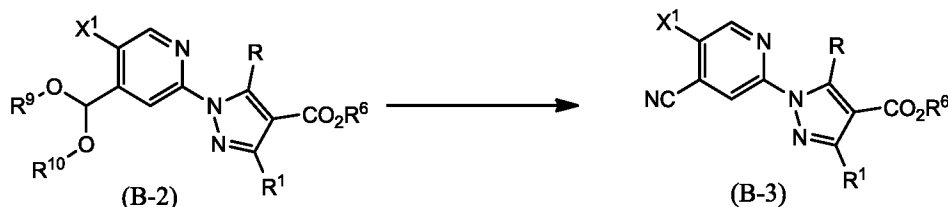
٥ تخليق المركب (B-2)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل، وX1 وX2 تمثل المجموعات التاركة. R9 وR10 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R9 وR10 تؤخذ معًا لتمثل C1-6 مجموعة ألكيلين) المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X1 وX2 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (B-1) و(A-6) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود محفز قاعدي بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و١، ٢-داي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن هيدريد الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، هيدريد الصوديوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المادة القاعدية من

الأمين القاعدي مثل تراي إيثيل أمين، N-إيثيل-N، -داي أيزو بروبيل أمين (DIPEA) أو ١،
٨-داي أزا باي سيكلو (٠.٤.٥)-٧-يونديسين (DBU)، وما شابه.

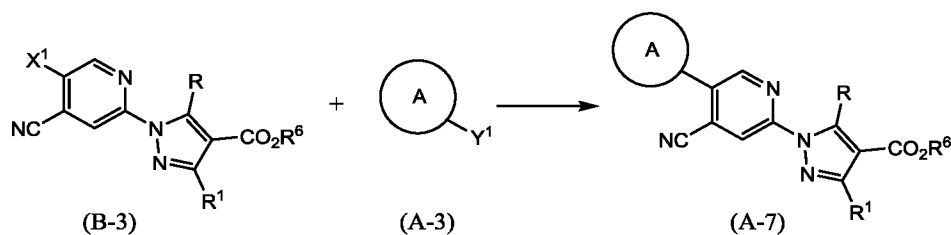
تخليق المركب (B-3)



٥ (في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل و X1 تمثل المجموعات التاركة. R9 و R10 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R9 و R10 تؤخذ معًا لتمثل C1-6 مجموعة ألكيلين) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (B-3) بواسطة معالجة بالسيانيد للمركب (B-2). المجموعة التاركة الممثلة بواسطة X1 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة -p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. في هذا التفاعل، المعالجة بالسيانيد يتم إجراؤها بواسطة تحويل مشتق داي ألكوكسي أسيتيل العطري الممثل بالصيغة أعلاه (B-2) إلى مشتق ألدهايد عن طريق تفاعل نزع حماية وبعدها يحدث تفاعل له مع هيدروكسيل أمين. هذا التفاعل هو تفاعل تحويل مجموعة فورميل إلى مجموعة سيانو ويتم إجراؤه بواسطة إحداه تفاعل لمشتق ألدهايد عطري ممثل بالصيغة أعلاه (A-4) مع هيدروكسيل أمين. كهدروكسيل أمين، يمكن استخدام الأملاح مثل هيدروكلوريد؛ في هذه الحالة، على الرغم من ذلك، يفضل أن تتم إضافة مادة قاعدية ملائمة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إتمام التفاعل بواسطة إضافة ١,٠ إلى ٣,٠ من كميات مكافئة من أنهيدريد أسيتيك، كلوريد أسيتيل، كلوريد تراي كلورو أسيتيل، وما شابه. كمية من هيدروكسيل أمين أو أملاحه المستخدمة في هذا التفاعل تكون بصورة عادية ١ أو أكثر من الكميات المكافئة وعلى نحو مفضل ١,٠ إلى ٢,٠ من الكميات المكافئة. عندما يتم استخدام المادة القاعدية، يتم استخدام ١,٠ إلى ٣,٠ من الكميات المكافئة نسبة إلى ملح هيدروكسيل أمين. كمادة قاعدية مستخدمة، يتم استخدام كربوكسيلات مثل فورمات الصوديوم، فورمات البوتاسيوم، أو أسيتات الصوديوم، كربونات مثل كربونات البوتاسيوم، كربونات الصوديوم، أو كربونات هيدروجين الصوديوم، أو ملح أمين

عضوي مثل تراي إيثيل أمين، بيريدين، أو ٤-أمينو بيريدين. التفاعل يتم إجراؤه بواسطة السماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات المستخدمة في هذا التفاعل تتضمن المذيبات مثل حمض أسيتيك، حمض فورميك، تولوين، بنزين، بيريدين، أسيتات إيثيل، داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، كلوروفورم، تتراكلوريد الكربون، إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ميثانول، إيثانول، و ٢-بروبانول أو مذيب مختلط منها.

١٠ تخليق المركب (A-7)

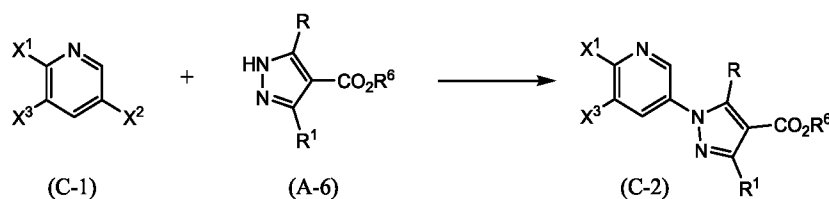


(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل و X1 تمثل مجموعة تاركة. و Y1 تمثل - B(OH)2 أو B(OR7)OR8، حيث R7 و R8 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R7 و R8 تؤخذ معًا لتمثل C1-6 مجموعة ألكيلين) هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (A-7) بواسطة إقران المركبات (B-3) و (A-3). المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X1 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة -p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (B-3) و (A-3) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية ومحفز من البالاديوم بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية

مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، نترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-
 دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة
 بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول،
 إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، N,N-داي ميثيل فوراميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي
 ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن ٥
 هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل
 كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، وفوسفات ترائي البوتاسيوم، مركبات
 الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول
 عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه. كمحفز من البالاديوم، يفضل ١٠
 نترا كيس (تراي فينيل فوسفين) البالاديوم، داي كلورو بيس (تراي فينيل فوسفين) البالاديوم، كلوريد
 البالاديوم-١، ١'-بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين، أو ما شابه.

طريقة التخليق (C)

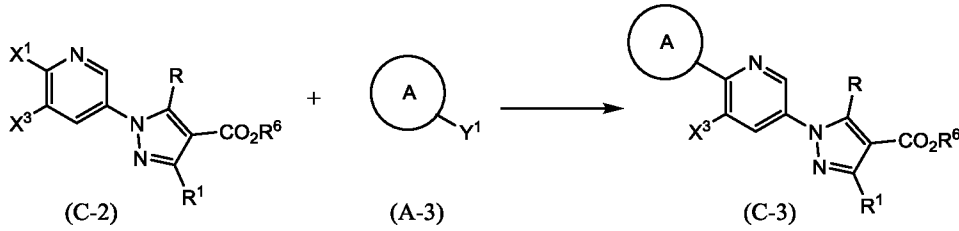
تخليق المركب (C-2)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل. X1، X2 و X3 تمثل المجموعات التاركة) ١٥
 المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X1، X2 و X3 تتضمن نرة هالوجين، مجموعة ميثان
 سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة ترائي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما
 شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (C-1) و (A-6) أو باستخدام
 أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية بين درجة حرارة
 الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. ٢٠
 يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة
 الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على

الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، نترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن الأملاح غير العضوية مثل هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، هيدريد الصوديوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل تري إيثيل أمين، N-إيثيل N,N-داي أيزو بروبيل أمين (DIPEA) أو ١، ٨-داي أزا باي سيكلو (٥،٤،٠)-٧-يونديسين (DBU)، وما شابه. ٥ ١٠

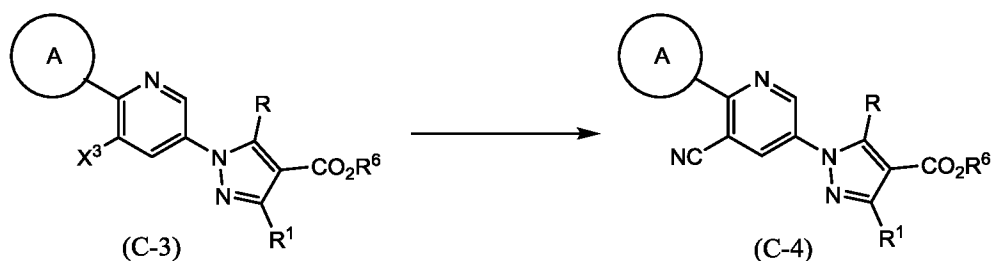
تخليق المركب (C-3)



(في الصيغ، R⁶ تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل و X¹ و X³ تمثل مجموعة تاركة. و Y¹ تمثل B(OH)₂ أو B(OR⁷)OR⁸، حيث R⁷ و R⁸ تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R⁷ و R⁸ تؤخذ معًا لتمثل C1-6 مجموعة ألكيلين) ١٥ هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (C-3) بواسطة إقران المركبات (C-2) و (A-3). المجموعات التاركة الممثلة بواسطة X¹ و X³ تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (C-2) و (A-3) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية ومحفز من البالاديوم بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية ٢٠

تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، نترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، وفوسفات ترائي البوتاسيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه. ١٠ كمحفز من البالاديوم، يفضل نترا كيس (تراي فينيل فوسفين) البالاديوم، داي كلورو بيس (تراي فينيل فوسفين) البالاديوم، كلوريد البالاديوم-١، ١'-بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين، أو ما شابه.

تخليق المركب (C-4)



١٥ (في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل. X3 تمثل مجموعة تاركة) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (C-4) بواسطة معالجة بالسيانيد للمركب (C-3). المجموعة التاركة الممتلئة بواسطة X3 تتضمن ذرة هالوجين وما شابه. هذا التفاعل هو تفاعل يستبدل المجموعة التاركة X3 بمجموعة سيانو، ويتم إجراؤه بواسطة إحداه تفاعل للصيغة أعلاه (C-3) مع كاشف معالجة بالسيانيد. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركب (C-3) وكاشف معالجة بالسيانيد أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل، ٢٠ اختياريًا في وجود مادة قاعدية والبالاديوم أو محفز من النحاس، بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٢ أيام. يفضل أن يتم إجراء

هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. ككاشف معالجة بالسيانيد مستخدم، يتم استخدام كاشف المعالجة بالسيانيد مثل سيانيد البوتاسيوم، سيانيد الصوديوم، سيانيد النحاس، أو سيانيد الزنك. كمية من كاشف معالجة بالسيانيد تكون بصورة عادية ١ أو أكثر من الكميات المكافئة وعلى نحو مفضل ١,٠ إلى ٢,٠ من الكميات المكافئة. عندما يتم استخدام المادة القاعدية، يتم استخدام ١,٠ إلى ٣,٠ من الكميات المكافئة نسبة إلى المركب (C-3). كمادة قاعدية مستخدمة، يتم استخدام كربوكسيلات مثل فورمات الصوديوم، فورمات البوتاسيوم، أو أسيتات الصوديوم، كربونات مثل كربونات البوتاسيوم، كربونات الصوديوم، أو كربونات هيدروجين الصوديوم، أو ملح أمين عضوي مثل تري إيثيل أمين، بيريدين، أو ٤-أمينو بيريدين. المذيبات المستخدمة في هذا التفاعل تتضمن المذيبات مثل حمض أسيتيك، حمض فورميك، تولوين، بنزين، بيريدين، أسيتات إيثيل، داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، كلوروفورم، تترا كلوريد الكربون، إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، N،N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، أو مذيب مختلط منها. كمحفز من البالاديوم، يفضل تترا كيس (تري فينيل فوسفين) البالاديوم، داي كلورو بيس (تري فينيل فوسفين) البالاديوم، كلوريد البالاديوم-١، ١-بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين، أو ما شابه. كمحفز من النحاس، يفضل يوديد النحاس أو ما شابه.

تخليق المركب (C-5)

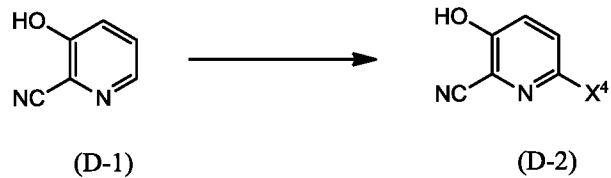


(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (C-5) وفقاً للاختراع بواسطة نزع حماية مجموعة حماية R6 المركب (C-4) باستخدام حمض أو مادة قاعدية وغيرها.

يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة السماح للمركب (C-4) بالتفاعل مع كمية مكافئة أو كمية زائدة من حمض أو مادة قاعدية في مذيب خامل بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ إلى ٥ أيام. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، نترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثنان، و١، ٢-داي إيثوكسي إيثنان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثنان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثنانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه. الأحماض تتضمن الأملاح غير العضوية مثل كلوريد الهيدروجين، بروميد الهيدروجين، حمض السلفوريك، حمض النيتريك، ١٠ حمض الفسفوريك أو محلول الأحماض المخففة بماء أو المذيبات العضوية. المواد القاعدية تتضمن هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، وفوسفات ترائي البوتاسيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه. ١٥

طريقة التخليق (D)

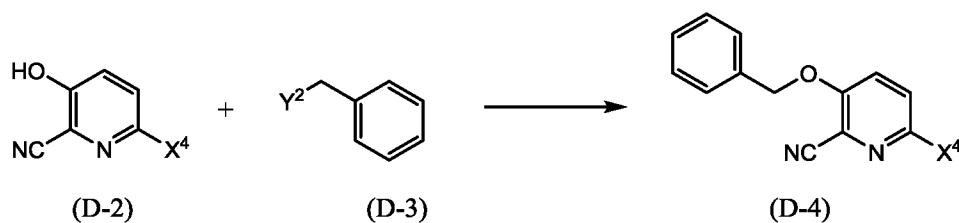
تخليق المركب (D-2)



(في الصيغ، X⁴ تمثل مجموعة تاركة) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (D-2) بواسطة المعالجة بالهالوجين للمركب (D-1). المجموعة التاركة الممثلة بواسطة X⁴ تتضمن ذرات اليود، البروم، والكلور. يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة إحداث تفاعل للمركب (D-1) مع كمية مكافئة أو كمية زائدة من عامل المعالجة بالهالوجين في مذيب خامل بين صفر درجة مئوية

والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، أسيتات إيثيل، ماء، أو مذيب مختلط منها. عامل المعالجة بالهالوجين S تتضمن كلور، بروم، N-كلورو سكسيناميد، N-برومو سكسيناميد، N-يودو سكسيناميد، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه.

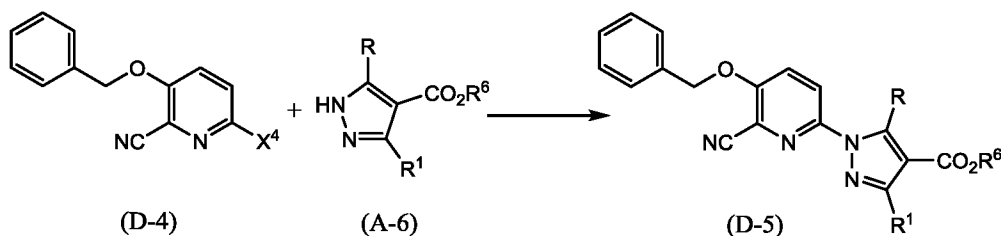
١٠ تخليق المركب (D-4)



(في الصيغ، X4 و Y2 تمثل المجموعات التاركة) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (D-4) بواسطة إحداه تفاعل للمركبات (D-2) و (D-3). المجموعة التاركة الممثلة بواسطة X4 تتضمن ذرة يود، ذرة بروم، ذرة كلور، والمجموعة التاركة الممثلة بواسطة Y2 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p- تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (D-2) و (D-3) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي

إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، بيريدين، أسيتات إيثيل أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن الأملاح غير العضوية مثل هيدريد الصوديوم، هيدريد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل تراي إيثيل أمين، N-إيثيل-N,N-داي أيزو بروبييل أمين (DIPEA) أو ١، ٨-داي أزا باي سيكلو (٥.٤.٠) -٧-يونديسين (DBU)، بيريدين، وما شابه.

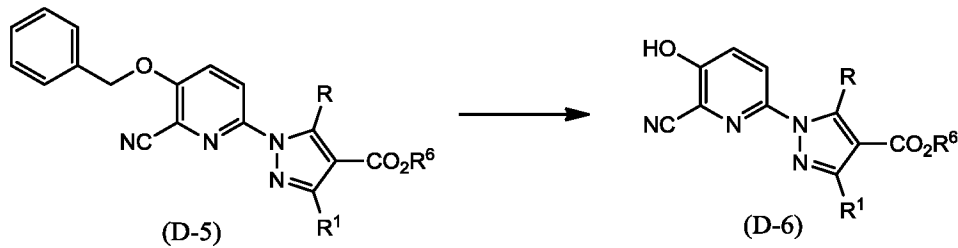
تخليق المركب (D-5)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل وX4 تمثل مجموعة تاركة) هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (D-5) بواسطة إقران المركبات (D-4) و(A-6). المجموعة التاركة الممثلة بواسطة X4 تتضمن ذرة يود، ذرة بروم وذرة كلور. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (D-4) و(A-6) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية، محفز من النحاس، ومركب ترابطي بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٣ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، نترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)،

أسيتات إيثيل أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن الأملاح غير العضوية مثل هيدريد الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل تري إيثيل أمين، N-إيثيل-N،N-داي أيزو بروبيل أمين (DIPEA) أو ١، ٨-داي azabi سيكلو (٥. ٤. ٠) -٧- يونديسين (DBU)، وما شابه. المحفزات من النحاس تتضمن كلوريد النحاس، بروميد النحاس، يوديد النحاس، أكسيد النحاس، وما شابه. المركبات الترابطية تتضمن بربولان، ترانس-N،N-داي ميثيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين، حمض N،N-داي ميثيل أمينو أسيتيك، ١، ١٠- فينانثرولاين، وما شابه.

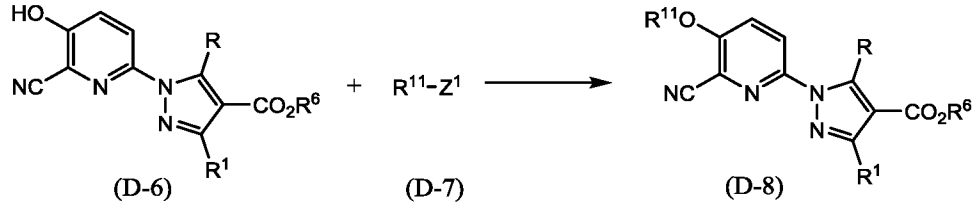
١٠ تخليق المركب (D-6)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (D-6) بواسطة تفاعل نزع البنزيل من المركب (D-5). يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة السماح للمركب (D-5) بالتفاعل في مذيب خامل في وجود محفز من البالاديوم في جو من غاز الهيدروجين بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، N،N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، أسيتات

إيثيل أو مذيب مختلط منها، وما شابه. كمحفز من البالاديوم، يفضل كربون البالاديوم، هيدروكسيد البالاديوم، البالاديوم الأسود، أو ما شابه.

تخليق المركب (D-8)



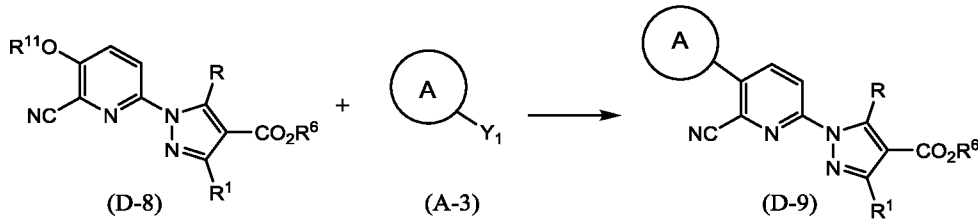
٥ (في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل. R11 تمثل مجموعة C1-9 ألكيل سلفونيل ليس بها استبدال أو مجموعة فينيل سلفونيل ليس بها استبدال أو بها استبدال. Z1 تمثل مجموعة تاركة) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب (D-8) بواسطة معالجة بإستر سلفونيل لمجموعة هيدروكسيل فينوليكي من المركب (D-6). مجموعات سلفونيل الممثلة بواسطة R11 تتضمن ميثان سلفونيل، تراي فلورو ميثان سلفونيل، مجموعات p-تولوين سلفونيل، وما شابه. ١٠

المجموعة التاركة الممثلة بواسطة Z1 تتضمن ذرة هالوجين، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي، مجموعة p-تولوين سلفونيلوكسي، مجموعة تراي فلورو ميثان سلفونيلوكسي، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (D-6) و (D-7) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية بين صفر درجة مئوية والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ ساعة إلى ٢ أيام. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، بيريدين، أسيتات إيثيل أو مذيب مختلط منها، وما شابه. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل. المواد ٢٠

القاعدية تتضمن الأملاح غير العضوية مثل هيدريد الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، كربونات هيدروجين الصوديوم، أو المادة القاعدية من الأمين القاعدي مثل تري إيثيل أمين، N-إيثيل، N، N-داي أيزو بروبييل أمين (DIPEA) أو ١، ٨-داي أزا باي سيكلو (٥. ٤. ٠) -٧- يونديسين (DBU)، بيريدين، وما شابه.

٥

تخليق المركب (D-9)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل. R11 تمثل مجموعة C1-9 ألكيل سلفونيل ليس بها استبدال أو مجموعة فينيل سلفونيل ليس بها استبدال أو بها استبدال. Y1 تمثل B(OH)2 أو B(OR7)OR8، حيث R7 و R8 تكون متشابهة أو مختلفة عن بعضها البعض وتمثل مجموعات C1-6 ألكيل، أو R7 و R8 تؤخذ معًا لتمثل C1-6 مجموعة ألكيلين) هذا التفاعل هو طريقة لتخليق المركب (D-9) بواسطة إقران المركبات (D-8) و (A-3). مجموعة سلفونيل الممثلة بواسطة R11 تتضمن ميثان مجموعة سلفونيل، تري فلورو ميثان مجموعة سلفونيل، مجموعة p-تولوين سلفونيل، وما شابه. يتم إجراء هذا التفاعل باستخدام كميات مكافئة من المركبات (D-8) و (A-3) أو باستخدام أي منهما بشكل زائد والسماح لهم بالتفاعل في مذيب خامل في وجود مادة قاعدية ومحفز من البالاديوم بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة طبيعية تتراوح من ٠,٥ إلى يومان. يفضل أن يتم إجراء هذا التفاعل في جو من غاز خامل مثل النيتروجين. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تتراهيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول،

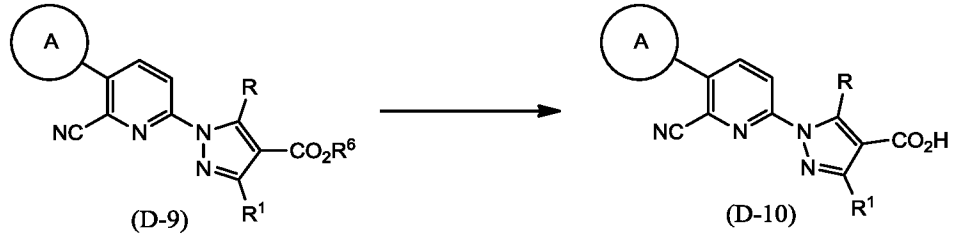
١٠

١٥

٢٠

N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه. المواد القاعدية تتضمن هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات السيزيوم، وفوسفات البوتاسيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه. كمحفز من البالاديوم، يفضل تترا كيس(تراي فينيل فوسفين)البالاديوم، داي كلورو ببس(تراي فينيل فوسفين)البالاديوم، كلوريد البالاديوم-١، ١'-ببس (داي فينيل فوسفينو)فيروسين، أو ما شابه.

تخليق المركب (D-10)



(في الصيغ، R6 تمثل مجموعة حماية من كربوكسيل) طريقة التخليق هذه هي طريقة لتخليق المركب الذي يتمتع بالخطوة الابتكارية (D-10) وفقاً للاختراع بواسطة نزع حماية مجموعة حماية R6 المركب (D-9) باستخدام حمض أو مادة قاعدية وغيرها. يتم إجراء هذا التفاعل بواسطة السماح للمركب (D-9) بالتفاعل مع كمية مكافئة أو كمية زائدة من حمض أو مادة قاعدية في مذيب خامل بين درجة حرارة الغرفة والتسخين في درجة حرارة الإرجاع لمدة تتراوح بصورة عادية من ٠,٥ إلى ٥ أيام. المذيبات في الوثيقة الحالية تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد، على سبيل المثال، على الهيدروكربونات العطرية مثل بنزين، تولوين، وزيلين، الإيثرات مثل إيثر داي إيثيل، تترا هيدرو فيوران (THF)، ١، ٤-دايوكسان، ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان، و ١، ٢-داي إيثوكسي إيثان، الهيدروكربونات المعالجة بالهالوجين مثل داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، وكلوروفورم، الكحولات مثل ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول، وبيوتانول، N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF)، N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ماء، أو مذيب مختلط منها، وما شابه. الأحماض تتضمن الأملاح غير العضوية مثل كلوريد

الهيدروجين، بروميد الهيدروجين، حمض السلفيوريك، حمض النيتريك، حمض الفسفوريك أو محلول الأحماض المخففة بماء أو المذيبات العضوية. المواد القاعدية تتضمن هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الليثيوم، الأملاح غير العضوية مثل كربونات الصوديوم وكربونات البوتاسيوم، مركبات الألكوكسيد المعدنية مثل إيثوكسيد الصوديوم وميثوكسيد الصوديوم، أو المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة تخفيف هذه المواد القاعدية بماء وغيرها، وما شابه.

فيما يلي، الأملاح الموصوفة كمركبات مفضلة والأملاح المقبولة صيدلانيًا منها من بين المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) تتضمن، على الرغم من أنها غير حصرية على وجه التحديد طالما أنها أملاح مقبولة صيدلانيًا، على سبيل المثال، أملاح مع أحماض غير عضوية مثل كلوريد

الهيدروجين، بروميد الهيدروجين، حمض السلفيوريك، حمض النيتريك، حمض الفسفوريك، وحمض الكربونيك؛ أملاح مع أحماض عضوية مثل حمض المالك، حمض الفيوماريك، حمض السيتريك،

حمض الماليك، حمض الطرطريك، حمض اللاكتيك، حمض السكسانيك، حمض البنزويك، حمض الأوكساليك، حمض ميثان سلفونيك، حمض بنزين سلفونيك حمض، حمض p-تولوين

سلفونيك، حمض أسيتيك، حمض تراي فلورو أسيتيك، وحمض فورميك؛ أملاح مع أحماض أمينية مثل جلايسين، لايسين، أرجانين، هيستيدين، أورنيثين، حمض جلوتاميك، وحمض أسبارتيك؛

أملاح مع أملاح ألقاء مثل الصوديوم، البوتاسيوم، والليثيوم؛ أملاح مع فلزات أرضية قلوية مثل الكالسيوم والماغنسيوم؛ أملاح مع فلزات مثل الألومنيوم، الزنك، والحديد، أملاح مركبات الأونيوم

العضوية مثل نترا ميثيل الأمونيوم، الكولين، وغيرها.؛ وأملاح مع مواد قاعدية عضوية مثل الأمونيا، بروبان داي أمين، بيروليدين، بيبريدين، بيتانول أمين، N,N-داي ميثيل إيثانول

أمين، ٤-هيدروكسي بيبريدين، t-أوكثيل أمين، داي بنزيل أمين، مورفولين، جلوكوز أمين، إستر فينيل جلايسيل ألكيل، إيثيلين داي أمين، N-ميثيل جلوكامين، جوانيدين، داي إيثيل أمين، تراي

إيثيل أمين، داي سيكلو هكسيل أمين، N',N-داي بنزيل إيثيلين داي أمين، كلورو بروكابين، بروكابين، داي إيثانول أمين، N-بنزيل فينيل أمين، بيبرازين، وتريس(هيدروكسي ميثيل)أمينو

ميثان.

علاوة على ذلك، المركبات الممثلة بالصيغة (I) وأملاح منها تتضمن العديد من الهيدرات

والذوابات.

يمكن إنتاج الأملاح العديدة السابقة المقبولة صيدلانيًا من المركبات الممثلة بالصيغة (I) على نحو ملائم بناءً على المهارة العادية في الفن.

المركبات وفقًا للاختراع الحالي تتضمن أيضًا المركبات التجاسمية، المركبات الراسيمية، وجميع الصور النشطة ضوئيًا الممكنة من المركبات الممثلة بالصيغة (I).

٥ المركبات الممثلة بالصيغة (I) وفقًا للاختراع الحالي وأملاح مقبولة صيدلانيًا منها لها على وجه التحديد نشاط مثبط ممتاز لزانثين أكسيداز. في ضوء نشاطها المثبط الممتاز لزانثين أكسيداز، المركبات الممثلة بالصيغة (I) وفقًا للاختراع الحالي وأملاح مقبولة صيدلانيًا منها سوف تكون مفيدة كمثبطات لزانثين أكسيداز.

١٠ المركبات الممثلة بالصيغة (I) وفقًا للاختراع الحالي وأملاح مقبولة صيدلانيًا منها يمكن استخدامها كمستحضرات صيدلانية لعلاج أو الوقاية من الأمراض المرتبطة بزانثين أكسيداز، مثل النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصاة البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء، أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية، التي يمكن أن تنطبق عليها أكلينيكيًا كمثبطات لزانثين أكسيداز. ١٥

المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) وأملاح مقبولة صيدلانيًا منها يمكن وضعها في تركيبة صيدلانية جنبًا إلى جنب مع مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا و/ أو مادة مخففة. يمكن تشكيل التركيبة الصيدلانية في صور جرعات مختلفة ليتم إعطاؤها عن طريق الفم أو حقنًا. الإعطاء بالحقن يتضمن، على سبيل المثال، الإعطاء داخل الوريد، تحت الجلد، في العضل، عبر الجلد، أو عبر المستقيم. ٢٠

يتم تحضير الصيغ الصيدلانية التي تحتوي على واحد أو أكثر من المركبات الممثلة بالصيغة (I) وفقًا للاختراع الحالي أو أملاح منها كمكون نشط باستخدام مواد حاملة، سواغات، ومواد مضافة أخرى تستخدم عامة في صيغة العقار. المواد الحاملة والسواغات لصيغة العقار يمكن أن تكون صلبة أو سائلة وتتضمن، على سبيل المثال، اللاكتوز، ستيرات الماغنيسيوم، النشا، التالك،

الجيلاتين، الآجار، الباكيتين، صمغ السنط، زيت الزيتون، زيت السمسم، زبدة الكاكاو، إيثيلين جليكول، وغيرها. والأخرى المستخدمة عادة. يمكن أن يكون الإعطاء في صورة إعطاء عن طريق الفم من خلال أقراص، حبوب، كبسولات، حبيبات، مساحيث، مستحضرات سائلة، وغيرها. أو في صورة إعطاء بالحقن عن طريق عمليات الحقن مثل داخل الوريد والحقن في العضل، التحاميل، المستحضرات عبر الجلد، وغيرها.

بصفة عامة، يمكن إعطاء جرعة من المركب الممثل بالصيغة (I) وفقاً للاختراع الحالي أو ملح مقبول صيدلانياً منه في مدى من ٠,٠١ إلى ١٠٠٠ مجم لبالغ في اليوم، مرة واحدة أو تقسيمها على عدة مرات، على الرغم من تغيير الجرعة بناءً على نوع المرض، طريقة الإعطاء، أعراض المرض، العمر، الجنس، ووزن جسم المريض، وغيرها. على الرغم من ذلك، حيث أن الجرعة تختلف في الظروف المختلفة، يوجد بعض الحالات حيث يلزم كمية أقل من الجرعة الموصوفة أعلاه تكون كافية وأخرى حيث الجرعة التي تتخطى المدى الموصوف أعلاه.

الأمثلة

سوف يتم وصف الاختراع الحالي أدناه بناءً على أمثلة معينة؛ على الرغم من ذلك، لا يقتصر على هذه الأمثلة.

تم تأكيد بُنى مركبات معزولة تتمتع بخطوة الجودة بواسطة 1H NMR و/ أو قياس طيف الكتلة باستخدام أدوات مفردة رباعية الأقطاب مزودة بمصدر للرش الكهربائي، أو طرق تحليل ملائمة أخرى.

للمركبات التي لها تم قياس أطياف 1H NMR (٤٠٠ ميغا هرتز، DMSO-d6 أو CDCl3)، يتم توضيح تغيراتها الكيميائية (ppm:δ) وثوابت الإقران (Hz:J). أما بالنسبة لنتائج قياس طيف الكتلة، H+M+، أي، يتم توضيح القيمة المقاسة الملاحظة كقيمة لكتلة المركب الجزيئية (M) المضاف إليها البروتون (+H). يجدر ملاحظة أن الاختصارات التالية على الترتيب ترمز إلى ما يلي.

s=مفرد، d=مزدوج، t=ثلاثي، q=رباعي، brs=مفرد واسع، m=متعدد.

بالمركبات المخلفة وفقاً لطرق الأمثلة التالية، تم إجراء المزيد من عمليات التحليل بواسطة تحليل كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) وبقياس طيف الكتلة باستخدام زمن مقياس طيف الكتلة (TOF-MS) Flight المزود بمصدر رش أيونات كهربي.

يتم توضيح زمن الاحتجاز (بالدقائق) للمركب في تحليل HPLC في ظل الظروف التحليلية التالية
٥ كزمن احتجاز HPLC.

ظروف قياس HPLC

جهاز القياس: Hewlett-Packard 1100HPLC

العمود: Imtakt Cadenza CD-C18 ١٠٠ مم × ٤,٦ مم ٣ ميكرو متر

UV: الكشف عن PDA (٢٥٤ نانو متر)

١٠ درجة حرارة العمود: ٤٠ درجة مئوية

ظروف التدرج:

المذيب: A: H₂O/أسيتو نيتريل=٥/٩٥

٠,٠٥% من TFA (حمض تراي فلورو أسيتيك)

B: H₂O/أسيتو نيتريل=٩٥/٥

١٥ ٠,٠٥% من TFA (حمض تراي فلورو أسيتيك)

معدل التدفق: ١,٠ مل/دقيقة

التدرج:

صفر إلى ١ دقيقة، المذيب B: ٢%، المذيب A: ٩٨%

١ إلى ١٤ دقيقة، المذيب B: ٢% إلى ١٠٠%، المذيب A: ٩٨% إلى ٠%

٢٠ ١٤ إلى ١٧ دقيقة، المذيب B: ١٠٠%، المذيب A: ٠%

١٧ إلى ١٩ دقيقة، المذيب B: ١٠٠٪ إلى ٢٪، المذيب A: ٠٪ إلى ٩٨٪

بالنسبة لنتائج قياس طيف الكتلة، جنبًا إلى جنب مع قيمة "H+M+" الملاحظة بواسطة الجهاز والظروف التحليلية المحددة أدناه (الكتلة الملاحظة: أي، قيمة كتلة المركب الجزيئية (الكتلة) الملاحظة المضاف إليها البروتون (+H)) والقيمة المحسوبة "H+M+" (الكتلة المحددة مسبقًا)، يتم أيضًا توضيح الصيغة التركيبية (الصيغة) المحسوبة من القيمة الملاحظة "H+M+".

٥

ظروف قياس TOF-MS

مقياس طيف الكتلة: Shimadzu LCMS-IT-TOF

LC: شواظ شمسي

العمود: Phenomenex Synergi Hydro-RP، ٤,٠ مم × ٢٠٠ مم ٢,٥ ميكرو متر

١٠ UV: الكشف عن PDA (٢٥٤ نانومتر)

معدل التدفق: ٠,٦ مل/دقيقة

درجة حرارة العمود: ٤٠ درجة مئوية

فلطية الكشف: ١,٦٣ كيلو فولت

ظروف التدرج:

١٥ المذيب A: H₂O/أسيتو نيتريل=٥/٩٥

٠,١٪ من HCOOH

B: H₂O/أسيتو نيتريل=٩٥/٥

٠,١٪ من HCOOH

معدل التدفق: ٠,٥ مل/دقيقة

٢٠ التدرج:

صفر إلى ٠,٢ دقيقة، المذيب B: ٢٪، المذيب A: ٩٨٪

٠,٢ إلى ٢,٥ دقيقة، المذيب B: ٢٪ إلى ١٠٠٪، المذيب A: ٩٨٪ إلى صفر٪

٢,٥ إلى ٣,٨ دقيقة، المذيب B: ١٠٠٪، المذيب A: ٠٪

٣,٨ إلى ٤,٠ دقيقة، المذيب B: ١٠٠٪ إلى ٢٪، المذيب A: ٠٪ إلى ٩٨٪

٤,٠ إلى ٥,٠ دقيقة، المذيب B: ٢٪، المذيب A: ٩٨٪ ٥

مثال مرجعي

تخليق ٥-برومو -٢- كلورو بيريدين-٤-كاربوالدهايد (مركب المثال المرجعي)

- ١٠ بعد تبريد المحلول الذي يتم تحضيره بواسطة إذابة ١٠,٦ مل من داي أيزو بروبييل أمين في ١٠٠ مل من THF إلى -٧٨ درجة مئوية، ٢٢,٧ مل من N-بروتيل الليثيوم تمت إضافتها إليه كقطرات ببطء. بعد التفاعل تم قلب المحلول لمدة ساعة، تمت إضافة المحلول الذي تم الحصول عليه بواسطة إذابة ٩,٧ جم من ٥-برومو -٢- كلورو بيريدين في ٥٠ مل من THF كقطرات ببطء، وتم قلب محلول التفاعل لساعة أخرى. بعد ذلك، تمت إضافة ١٠ مل من N,N-داي ميثيل فورماميد (DMF) كقطرات. بعد تم قلب هذا المحلول المختلط لمدة ساعة عند -٧٨ درجة مئوية، تمت إضافة ٣٠ مل من ٢ مولار من حمض الهيدروكلوريك، وتم رفع درجة الحرارة ببطء إلى درجة حرارة الغرفة، يتبع ذلك التقليل لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها وتركيزها تحت التفريغ. تمت إضافة ١٠ مل من داي كلورو ميثان إلى المادة المتبقية، تم إجراء عملية التنقية بواسطة الطريقة التقليدية للحصول على ٣,٢٣ جم من ٥-برومو -٢- كلورو بيريدين-٤-كاربوالدهايد. بالإضافة إلى ذلك، بعد تركيز ناتج الترشيح تحت التفريغ، تمت تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف جل السليكا (هكسان: أسيتات إيثيل=٩:١) لإعطاء ٦,٣٤ جم من ٥-برومو -٢- كلورو بيريدين-٤-كربوالدهايد.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72(1H, s), 8.68(1H, s), 10.30(1H, s).

المثال ١

تخليق حمض ١-(٤-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلي (مركب رقم ٥ (١) طريقة التخليق (A))

(١) إلى معلق تم تحضيره بواسطة إضافة ٨,٨٠ جم من ٥-برومو -٢-كلورو بيريدين-٤-كاربوالدهايد، ٥,٣٦ جم من حمض فينيل بورونيك، و ١١,٠٦ جم من كربونات البوتاسيوم في ١٠٠ مل من محلول مختلط من ٤-دايوكسان/ماء=١/٤، تمت إضافة ٩٢٤ مجم من تترا كيس(تراي فينيل فوسفين)البالاديوم، وتم تسخين خليط التفاعل الناتج عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٥ ساعات في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء ١٠,٨٠ جم من ٢-كلورو -٥-فينيل بيريدين-٤-كاربوالدهايد.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.3-7.42(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.81(1H, d, J=0.6Hz), 8.61(1H, d, J=0.6Hz), 9.99(1H, s).

.ESI/MS m/e: 218.0, 220.0(M++H, C₁₂H₈CINO) ١٥

(٢) إلى معلق تم تحضيره بواسطة إضافة ١٠,٨٠ جم من ٢-كلورو -٥-فينيل بيريدين-٤-كاربوالدهايد، ٥,٥٦ جم من مونو هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين، و ٥,٤٤ جم من فورمات الصوديوم إلى ١٠٠ مل من حمض فورميك، تمت إضافة ١٢,٢ جم من أنهيدريد أسيتيك، وتم تسخين خليط التفاعل الناتج عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. تمت إضافة ١٠٠ مل من الماء وتم إجراء عملية التنقية بواسطة الطريقة التقليدية لإعطاء ٦,٣٤ جم من ٢-كلورو -٥-فينيل بيريدين-٤-كاربو نيتريل.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27(1H, s), 7.5-7.6(5H, m), 7.67(1H, s), 8.63(1H, s).

.ESI/MS m/e: 215.0, 217.0(M++H, C12H7ClN2)

(٣) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٣,٢٢ جم من ٢-كلورو-٥-فينيل بيريدين-٤-كاربو نيتريل، ٢,٣١ جم من إيثيل H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات، و ٣,١١ جم من كربونات البوتاسيوم في ٤٠ مل من داي ميثيل سلفوكسيد عند ١٢٠ درجة مئوية لمدة ٢,٥ ساعة في جو من النيتروجين. تمت إضافة ٥٠ مل من الماء وتم إجراء عملية التنقية بواسطة الطريقة التقليدية لإعطاء ٣,٩٧ جم من إيثيل ١-(٤-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات. ٥

¹H-NMR (400MHz, DMSO d6) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=8.0Hz), 4.28(2H, q, J=8.0Hz), 7.55-7.62(3H, m), 7.70-7.72(2H, m), 8.32(1H, s), 8.43(1H, s), 8.86(1H, s), 9.05(1H, s) ١٠

.ESI/MS m/e: 319.1(M++H, C18H14N4O2)

(٤) إلى محلول تم تحضيره بواسطة إذابة ٣,٩٧ جم من إيثيل ١-(٤-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات في ٣٠ مل من محلول مختلط من نترا هيدرو فيوران/ميثانول=١/١، تمت إضافة ٣٠ مل من ٦ مولار من حمض الهيدروكلوريك، وتم تسخين خليط التفاعل الناتج عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٤٨ ساعة. تم إجراء عملية التنقية بواسطة الطريقة التقليدية لإعطاء ٣,٧١ جم من حمض ١-(٤-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل. ١٥

¹H-NMR (400MHz, DMSO d6) δ (ppm): 7.54-7.62(3H, m), 7.70-7.72(2H, m), 8.26(1H, s), 8.41(1H, s), 8.85(1H, s), 8.98(1H, s), 12.91(1H, s) ٢٠

زمن احتجاز HPLC: ١٠,٤٨ دقيقة.

الكتلة الملاحظة (H+M+): ٢٩١,٠٨٨٠

الكتلة المحددة مسبقاً (H+M+): ٢٩١,٠٨٧٧

الصيغة (الكتلة): C16H10N4O2

الأمثلة ٢ إلى ٧٠

باستخدام مركب المثال المرجعي أعلاه كمادة بدء، المركبات أرقام ٢ إلى ٧٠ تم تخليقها بنفس الطريقة كما في المثال ١.

مثال	مركب رقم	زمن احتاجا ز HPL C	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الصيغة (الكتلة)	1H NMR
٢	٢	١٠,٥ ٣	٣٢١,٠٩٧ ٥	٣٢١,٠٩٨ ٢	C17H12N4 O3	
٣	٣	١١,٢ ١	٣٣٥,١١٣ ٦	٣٣٥,١١٣ ٩	C18H14N4 O3	
٤	٤	١٠,٩ ٢	٣٠٥,١٠٢ ١	٣٠٥,١٠٣ ٣	C17H12N4 O2	
٥	٥	١٠,٤ ٣	٣٠٩,٠٧٧ ٢	٣٠٩,٠٧٨ ٢	C16H9N4 O2F	400MHz (DMSO d6) 7.41-7.50 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=4.0Hz), 8.26

(1H, s), 8.49 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.00 (1H, s), 12.93 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 7.46-7.50 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=4.0Hz), 8.26 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.00 (1H, s), 12.93 (1H, brs).	C16H9N4 O2Cl	٣٢٥,٠٤٨ ٧	٣٢٥,٠٤٨ ٦	١٠,٨ ٩	٦	٦
400MHz (DMSO d6) 3.80 (3H, s), 7.14 (1H, t, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43	C17H12N4 O3	٣٢١,٠٩٨ ٢	٣٢١,٠٩٧ ١	١٠,٥ ٢	٧	٧

(1H, d, 8.0Hz), 7.53 (1H, t, J=8.0Hz), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.89 (1H, s).						
	C17H9N4 O2F3	309,070 .	309,074 0	11,0 3	8	8
	C17H9N4 O3F3	370,070 .	370,070 1	11,3 1	9	9
400MHz (DMSO d6) 2.31(3H, s), 7.36-7.38 (1H, m), 7.47-7.50 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.93 (1H, brs).	C17H12N4 O2	300,103 3	300,102 7	11,2 0	10	10
400MHz	C16H9N4	309,078	309,077	10,6	11	11

(DMSO d6) 7.39-7.44 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.93 (1H, brs).	O2F	۲	۸	۱		
400MHz (DMSO d6) 7.61-7.68 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s), 12.91 (1H, s).	C16H9N4 O2Cl	۳۲۵,۰۴۸ ۷	۳۲۵,۰۴۷ ۴	۱۱,۳ ۰	۱۲	۱۲
400MHz (DMSO d6) 3.84 (3H, s), 7.11-7.14 (1H, m), 7.25-7.27	C17H12N4 O3	۳۲۱,۰۹۸ ۲	۳۲۱,۰۹۷ ۹	۱۰,۵ ۹	۱۳	۱۳

(2H, m), 7.50 (1H, t, J=8.0Hz, 8.0Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.90 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 2.40 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (2H, d, C17H12N4 J=8.0Hz), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.92 (1H, brs).	O2	٣٠.٥,١٠.٣ ٣	٣٠.٥,١٠.٣ ٠	١١,٢ ٩	١٤	١٤

المثال يشير إلى المثال ويشير رقم المركب إلى ترقيم المركب في الجدول أعلاه بما في ذلك جميع
الجدول التالية

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	زمن احتجا ز HPL C	مرك ب رقم	مثال
400MHz (DMSO d6) 7.67 (2H, d, J=8.0Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.92 (1H, brs).	C16H9N4O 2Cl	٣٢٥,٠٤٨ ٧	٣٢٥,٠٤٨ ٥	١١,٤ ١	١٥	١٥
	C16H10N4 O3	٣٠٨,٠٨٢ ٦	٣٠٧,٠٨١ ٦	٨,٦٤	١٦	١٦
400MHz (DMSO d6) 1.23 (3H, t, J=8.0Hz), 4.07-4.15 (2H,	C18H13N4 O3F	٣٥٣,١٠٤ ٤	٣٥٣,١٠٤ ٧	١١,٢ ٦	١٧	١٧

<p>m), 7.03 (1H, t, J=8.0Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.58 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.95 (1H, brs).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 3.81 (3H, s), 7.06 (1H, t, J=8.0Hz), 7.11 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.95 (1H, brs).</p>	<p>C17H11N4 O3F</p>	<p>۳۳۹,۰۸۸ ۸</p>	<p>۳۳۹,۰۸۷ ۷</p>	<p>۱۰,۶ ۱</p>	<p>۱۸</p>	<p>۱۸</p>

<p>400MHz (DMSO d6) 3.92 (3H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.95 (1H, brs).</p>	<p>C17H11N4 O3F</p>	<p>۳۳۹,۰۸۸ ۸</p>	<p>۳۳۹,۰۸۸ .</p>	<p>۱۰,۳ ۳</p>	<p>۱۹</p>	<p>۱۹</p>
	<p>C16H8N4O 2F2</p>	<p>۳۲۷,۰۶۸ ۸</p>	<p>۳۲۷,۰۶۸ ۲</p>	<p>۱۰,۶ ۴</p>	<p>۲۰</p>	<p>۲۰</p>
<p>400MHz (DMSO d6) 7.61-7.62 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 8.13- 8.14 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.94 (2H, s), 12.95 (1H, brs).</p>	<p>C14H8N4O 2S</p>	<p>۲۹۷,۰۴۴ ۱</p>	<p>۲۹۷,۰۴۳ ۰</p>	<p>۱۰,۲ ۰</p>	<p>۲۱</p>	<p>۲۱</p>

	C15H10N4 O2S	۳۱۱,۰۵۹ ۷	۳۱۱,۰۵۹ ۴	۱۰,۷ ۷	۲۲	۲۲
400MHz (DMSO d6) 7.13-7.14 (1H, m), 7.93 (1H, t, , (J=4.0Hz 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.39 (1H, m), 8.93 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.88 (1H, brs).	C14H8N4O 3	۲۸۱,۰۶۶ ۹	۲۸۱,۰۶۰ ۸	۹,۷۶	۲۳	۲۳
	C16H11N5 O3	۳۲۲,۰۹۳ ۵	۳۲۲,۰۹۲ ۱	۶,۴۶	۲۴	۲۴
	C15H9N5O 2	۲۹۲,۰۸۲ ۹	۲۹۲,۰۸۱ ۳	۶,۲۵	۲۵	۲۵
	C17H12N4 O2	۳۰۵,۱۰۳ ۳	۳۰۵,۱۰۲ ۴	۱۱,۱ ۷	۲۶	۲۶
400MHz (DMSO d6) 1.15 (6H, d, J=8.0Hz), 3.55	C19H16N4 O2	۳۳۳,۱۳۴ ۶	۳۳۳,۱۳۳ ۵	۱۲,۷ ۸	۲۷	۲۷

(1H, q, J=8.0Hz), 7.54-7.62 (3H, m), 7.69-7.71 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.87 (1H, s), 12.74 (1H, s).						
	C18H14N4 O2	۳۱۹,۱۱۹ .	۳۱۹,۱۱۸ .	۱۱,۳ ۳	۲۸	۲۸
	C16H9N4O 2F	۳۰۹,۰۷۸ ۲	۳۰۹,۰۷۷ ۱	۱۰,۶ .	۲۹	۲۹
	C18H14N4 O3	۳۳۳,۰۹۹ ۳	۳۳۳,۰۹۹ ۳	۱۱,۳ ۳	۳۰	۳۰

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	زمن احتجاز ز HPL C	مركب ب رقم	مثال
	C19H16N4O 3	٣٤٩,١٢٩ ٥	٣٤٩,١٢٩ ١	١٢,١ ٧	٣١	٣١
400MHz (DMSO d6) 7.34-7.38 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, s), 12.93 (1H, s).	C16H8N4O2 F2	٣٢٧,٠٦٨ ٨	٣٢٧,٠٦٧ ٨	١٠,٦ ٨	٣٢	٣٢
400MHz (DMSO d6) 2.42 (3H, s), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30	C17H11N4O 2F	٣٢٣,٠٩٣ ٩	٣٢٣,٠٩٢ ٨	١١,٢ ٢	٣٣	٣٣

(1H, d, J=8.0Hz), 7.53 (1H, t, J=8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.90 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.37 (3H, s), 7.32-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.92 (1H, s).	C17H11N4O 2F	۳۲۳,۰۹۳ ۹	۳۲۳,۰۹۲ ۳	۱۱,۱ ۸	۳۴	۳۴
400MHz (DMSO d6) 7.47-7.58 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 8.27	C16H8N4O2 F2	۳۲۷,۰۶۸ ۸	۳۲۷,۰۶۹ ۱	۱۰,۰ ۶	۳۰	۳۰

(1H, s), 8.50 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.99 (1H, s), 12.92 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 2.33 (3H, s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.91 (1H, s).	C17H11N4O 2F	۳۲۳,۰۹۳ ۹	۳۲۳,۰۹۳ ۴	۱۱,۲ ۱	۳۶	۳۶
400MHz (DMSO d6) 2.33 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=8.0Hz, 12.0Hz), 7.56- 7.60 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=12.0Hz),	C17H11N4O 2F	۳۲۳,۰۹۳ ۹	۳۲۳,۰۹۲ ۵	۱۱,۳ ۹	۳۷	۳۷

8.25 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.92 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.07 (3H, s), 2.33 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, t, J=8.0Hz), 7.35 (1H, d, J=8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.91 (1H, s).	C18H14N4O 2	۳۱۹,۱۱۹ .	۳۱۹,۱۱۹ .	۱۱,۵ ۲	۳۸	۳۸
400MHz (DMSO d6) 2.32 (3H, s), 7.44-7.56 (3H, m), 8.25 (1H,	C17H11N4O 2F	۳۲۳,۰۹۳ ۹	۳۲۳,۰۹۳ ۲	۱۱,۴ ۱	۳۹	۳۹

<p>s), 8.40 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.92 (1H, s).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 7.67 (1H, dd, J=8.0Hz, 12.0Hz), 7.73- 7.77 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J=4.0Hz, 8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.91 (1H, brs).</p>	<p>C16H8N4O2 FCI</p>	<p>۳۴۱,۰۲۴ ۷</p>	<p>۳۴۱,۰۲۴ ۳</p>	<p>۱۱,۴ ۲</p>	<p>۴.</p>	<p>۴.</p>

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	زمن احتجاز HPLC	مركب ب رقم	مثال
	C16H8N4O2 FCI	٣٤٣,٠٣٩ ٣	٣٤٣,٠٤٠ ٣	١١,٢٣	٤١	٤١
400MHz (DMSO d6) 7.85 (2H, d, J=8.0Hz), 8.12 (2H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.98 (1H, s), 13.07 (2H, brs)	C17H10N4O 4	٣٣٥,٠٧٧ ٥	٣٣٥,٠٧٦ ٦	٨,٤١	٤٢	٤٢
400MHz (DMSO d6) 7.93-7.99 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.98	C17H9N4O2 F3	٣٥٩,٠٧٥ ٠	٣٥٩,٠٧٤ ٣	١١,٦٢	٤٣	٤٣

(1H, s), 12.90 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 7.61 (2H, d, J=8.0Hz), 8.85 (2H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.90 (1H, brs).	C17H9N4O3 F3	370, .7. .	370, .79 γ	11, 88	εε	εε
400MHz (DMSO d6) 7.84 (1H, t, J=8.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 8.11 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.98	C17H9N4O2 F3	309, .70 .	309, .7ε ο	11, 48	εο	εο

(1H, s), 12.94 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 7.35 (1H, t, J=72Hz), 7.37 (1H, m), 7.55- 7.68 (3H, m), 8.26 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.92 (1H, s).	C17H10N4O 3F2	۳۰۷,۰۷۹ ε	۳۰۷,۰۷۹ λ	۱۰,۸۳	ε۶	ε۶
400MHz (DMSO d6) 1.26 (6H, d, J=8.0Hz), 2.99 (1H, q, J=8.0Hz), 7.47 (2H, d, J=8.0Hz), 7.63 (2H, d, J=8.0Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.83	C19H16N4O 2	۳۳۳,۱۳ε ۶	۳۳۳,۱۳ε .	۱۲,۰۰	ε۷	ε۷

(1H, s), 8.97 (1H, s), 12.90 (1H, brs).						
400MHz (DMSO d6) 1.26 (6H, d, J=8.0Hz), 3.00 (1H, q, J=8.0Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50- 7.52 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.91 (1H, brs)..	C19H16N4O 2	۳۳۳,۱۳۴ ۶	۳۳۳,۱۳۴ ۱	۱۲,۵۰	۴۸	۴۸
400MHz (DMSO d6) 2.20 (3H, s), 7.22 (1H, td, J=4.0Hz, 8.0Hz), 7.31	C17H11N4O 2F	۳۲۳,۰۹۳ ۹	۳۲۳,۰۹۳ ۴	۱۱,۰۱	۴۹	۴۹

(1H, dd, J=4.0Hz, 12.0Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.0Hz, 12.0Hz), 8.24 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.91 (1H, brs).						
1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	زمن احتجاز HPLC	مركب ب رقم	مثال
400MHz (DMSO d6) 3.82 (3H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.17- 7.20 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.71	C17H11N4O 3F	٣٣٩,٠٨٨ ٨	٣٣٩,٠٨٧ ٢	١٠,٧٤	٥٠	٥٠

(1H, s), 8.96 (1H, s), 12.90 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.42 (3H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 7.63- 7.65 (1H, m), 7.69-7.70 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.90 (1H, brs).	C17H11N4O 2Cl	۳۳۹,۰۶۴ ۳	۳۳۹,۰۶۲ ۹	۱۲,۱۹	۵۱	۵۱
	C19H16N4O 3	۳۴۹,۱۲۹ ۵	۳۴۹,۱۲۹ ۰	۱۱,۸۹	۵۲	۵۲
	C20H18N4O 2	۳۴۷,۱۵۰ ۳	۳۴۷,۱۴۹ ۵	۱۳,۰۰	۵۳	۵۳
400MHz (DMSO d6) 7.12-7.24 (5H, m), 7.46	C22H14N4O 3	۳۸۳,۱۱۳ ۹	۳۸۳,۱۱۴ ۱	۱۲,۵۵	۵۴	۵۴

(2H, dd, J=8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s).						
	C18H14N4O 3	۳۳۰,۱۱۳ ۹	۳۳۰,۱۱۳ ۰	۱۰,۳۱	۰۰	۰۰
	C20H18N4O 3	۳۶۳,۱۴۰ ۲	۳۶۳,۱۴۴ ۶	۱۲,۹۲	۰۶	۰۶
	C20H12N4O 2	۳۴۱,۱۰۳ ۳	۳۴۱,۱۰۳ .	۱۱,۹۱	۰۷	۰۷
	C16H11N5O 3	۳۲۲,۰۹۳ ۰	۳۲۲,۰۹۲ .	۰,۹۳	۰۸	۰۸
	C17H14N6O 2	۳۳۰,۱۲۰ ۱	۳۳۰,۱۲۴ ۳	۶,۳۲	۰۹	۰۹
400MHz (DMSO d6) 8.20-8.24 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.79-	C15H8N5O2 F	۳۱۰,۰۷۳ ۰	۳۱۰,۰۷۲ ۳	۸,۶۳	۶۰	۶۰

8.81 (2H, m), 8.95 (1H, s), 9.00 (1H, s), 12.94 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 7.45-7.51 (2H, m), 7.70- 7.73 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s), 12.92 (1H, s).	C18H10N4O 2S	347,009 γ	347,008 .	11,44	61	61
	C15H9N5O2	292,082 q	292,081 γ	0,78	62	62
400MHz (DMSO d6) 2.49 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (2H, d,	C17H12N4O 2S	337,070 ε	337,074 q	11,31	63	63

<p>J=8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.90 (1H, s), 12.86 (1H, s).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 3.24 (4H, t, J=4.0 Hz), 3.76 (4H, t, J=4.0 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.23 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.95 (1H, s), 12.88 (1H, s).</p>	<p>C20H17N5O 3</p>	<p>376,140 4</p>	<p>376,139 0</p>	<p>9,99</p>	<p>74</p>	<p>74</p>
<p>400MHz (DMSO d6) 7.40-7.44 (1H, m), 7.50-</p>	<p>C22H14N4O 2</p>	<p>377,119 1</p>	<p>377,119 2</p>	<p>12,71</p>	<p>70</p>	<p>70</p>

7.53 (2H, m), 7.77-7.83 (4H, m), 7.90- 7.92 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.99 (1H, s).						
---	--	--	--	--	--	--

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	زمن احتجاز HPLC	مركب رقم	المثال
400MHz (DMSO d6) 5.21 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.34- 7.50 (5H, m), 7.66	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	٣٩٧,١٢٩٥	٣٩٧,١٢٩٠	١٢,٤٩	٦٦	٦٦

<p>(2H, d, J=8.0 Hz), 8.24 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.86 (1H, s).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 2.97 (6H, s), 6.89–6.95 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.37 (1H, t, J=8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.85 (1H,</p>	<p>C18H15N5O2</p>	<p>334,1299</p>	<p>334,1281</p>	<p>8,46</p>	<p>67</p>	<p>67</p>

s), 8.97 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 5.62 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 8.21 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, s), 12.84 (1H, s).	C16H11N5O2	3.7, .986	3.7, .974	7, 1.	78	78

<p>400MHz (DMSO d6) 3.10 (3H, s), 7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.69 (2H, d, J=8.0Hz), 8.25 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.89 (1H, s).</p>	<p>C17H13N5O4S</p>	<p>3.10, 7.38</p>	<p>3.10, 7.69</p>	<p>8.25</p>	<p>7.38</p>	<p>7.69</p>
<p>400MHz (DMSO d6) 3.51- 3.77 (8H, m), 7.63</p>	<p>C21H17N5O4</p>	<p>3.51-3.77</p>	<p>3.51-3.77</p>	<p>7.63</p>	<p>7.63</p>	<p>7.63</p>

(2H, d, J=8.0 Hz), 7.79						
(2H, d, J=8.0 Hz), 8.26						
(1H, s), 8.44						
(1H, s), 8.88						
(1H, s), 8.99						
(1H, s).						

المثال ٧١

تخليق حمض ١-[٤-سيانو-٥-(٣-ميثيل سلفونيل فينيل)بيريدين-٢-يل]-[١H-بيرازول-٤-كربوكسيلي (مركب رقم ٧١) (طريقة التخليق (B))

(١) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٥,٥١ جم من ٥-برومو -٢-كلورو بيريدين-٤-كاربوالدهايد، ٢٦,٥ جم من تري ميثيل أورثو فورمات، و ٤,٧٥ جم من مونو هيدرات حمض p-تولوين سلفونيك في ٥٠ مل من ميثانول عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم مشبع مائي ومحلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء ٥,٤٨ جم من ٥-برومو -٢-كلورو -٤-(داي ميثوكسي ميثيل)-بيريدين. ١٠

1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ (ppm): 3.39(6H, s), 5.46(1H, s), 7.57(1H, s), 8.49(1H, s).

(٢) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٥,٣٣ جم من ٥-برومو -٢-كلورو -٤-(داي ميثوكسي ميثيل)-بيريدين، ٢,٣٣ جم من إيثيل H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات، و ٤,١٤ جم من كربونات البوتاسيوم في ٥٠ مل من داي ميثيل فورماميد عند ٩٠ درجة مئوية لمدة ٧ ساعات في جو من النيتروجين. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-(٥-برومو -٤-(داي ميثوكسي ميثيل)بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

تم تسخين الخليط الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق المنتج الخام الذي تم الحصول عليه أعلاه في ٢٥ مل من حمض فورميك و ثم إضافة ٢,٧٨ جم من مونو هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة في جو من النيتروجين.

بعد تأكيد تشكيل أوكسيم، تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة إضافة ٢,٧٢ جم من فورمات الصوديوم و ١٠,٢ جم من أنهيدريد أسيتيك إلى الخليط أعلاه عند ١١٠ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ٢٥ مل من الماء، يتبع ذلك الغسل باستخدام ١٠٠ مل من الماء لإعطاء ٢,٢٦ جم من إيثيل ١-(٥-برومو -٤-سيانو بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.38(3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14(1H, s), 8.29(1H, s), 8.71(1H, s), 8.97(1H, s)

(٣) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٨٠,٣ مجم من إيثيل ١-(٥-برومو -٤-سيانو بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات، ٧٥,٠ مجم من حمض ٣-(ميثيل سلفونيل) فينيل بورونيك، ١٠,٢ مجم من كلوريد البالاديوم-١، ١-بيس (داي فينيل فوسفينو)فيروسين، و ١٠٦,١ مجم من فوسفات ترائي البوتاسيوم في ٠,٨ مل من مذيب مختلط من ١، ٤-دايوكسان/ماء=١/٣ عند ٩٠ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة في جو من النيتروجين. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ٢ مل من الماء و ٤ مل من أسيتات إيثيل، يتبع

ذلك التقليل. تم تركيز الطور العضوي وتجفيفه تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-٤-سيانو-٥-(٣-ميثيل سلفونيل فينيل)بيريدين-٢-يل-١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة إذابة المنتج الخام الذي تم الحصول عليه أعلاه في ٠,٨ مل من ٤ مولار من محلول حمض الهيدروكلوريك في ١,٤-دايوكسان وإضافة ٠,٢ مل من ٦ مولار من حمض الهيدروكلوريك عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ١٤ ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ومن ثم تركيزه لإعطاء منتج خام من حمض ١-٤-سيانو-٥-(٣-ميثيل سلفونيل فينيل)بيريدين-٢-يل-١-بيرازول-٤-كربوكسيلي. تمت تنقية ذلك بواسطة HPLC الطور العكسي لإعطاء ١,٨١ مجم من حمض ١-٤-سيانو-٥-(٣-ميثيل سلفونيل فينيل)بيريدين-٢-يل-١-بيرازول-٤-كربوكسيلي.

١٠ 1H-NMR (400MHz, DMSO d6) δ (ppm): 3.30(3H, s), 7.89(1H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 8.09(1H, d, J=8.0Hz), 8.11(1H, d, J=8.0Hz), 8.27(2H, s), 8.46(1H, s), 8.95(1H, s), 9.00(1H, s), 12.91(1H, s)

زمن احتجاز HPLC: ٨,٦٠ دقيقة.

الكتلة الملاحظة (H+M+): ٣٦٩,٠٦٤٥

١٥ الكتلة المحددة مسبقاً (H+M+): ٣٦٩,٠٦٥٢

الصيغة (الكتلة): C17H12N4O4S

[الأمثلة ٧٢ إلى ٧٤]

باستخدام مركب المثال المرجعي أعلاه كمادة بدء، المركبات أرقام ٧٢ إلى ٧٤ تم تخليقها بنفس الطريقة كما في المثال ٧١.

٢٠

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة الملاحظة M+ (H+	زمن احتجاز HPLC	مركب رقم	مثال
400MHz (DMSO d6) 7.91 (1H, dd, J=8.0Hz, 8.0 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.47 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.01 (1H, s).	C16H9N 504	٣٣٤,٠٥٨ ٢	٣٣٤,٠٥ ٧٥	١٠,١٥	٧٢	٧٢
400MHz (DMSO d6) 7.58-7.62 (2H, m), 7.70- 7.74 (1H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.90- 7.95 (4H, m),	C23H14 N4O3	٣٩٥,١١٣ ٩	٣٩٥,١١ ٣٨	١١,٥٣	٧٣	٧٣

8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.00 (1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.66 (3H, s), 7.87 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.99 (1H, s).	C18H12 N4O3	٣٣٣,٠٩٨ ٢	٣٣٣,٠٩ ٦٤	٩,٦١	٧٤	٧٤

المثال ٧٥

تخليق حمض ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلي (مركب رقم ٧٥) (طريقة التخليق (C))

(١) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٢٥٥ مجم من ٢، ٣-داي برومو - ٥- فلورو بيريدين، ١٦٨ مجم من إيثيل H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات، و ٢٠٧ مجم من كربونات البوتاسيوم في ٢ مل من داي ميثيل سلفوكسيد عند ١٢٠ درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخراجه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم مشبع مائي ومحلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-(٥، ٦-داي

برومو بيريدين) -H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات. تمت تنقية ذلك بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسان/أسيئات إيثيل=١/٩) لإعطاء ١٦٤ مجم من إيثيل ١-(٥، ٦-داي برومو بيريدين)-H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.39(3H, t, J=8.0Hz), 4.36(2H, q, J=8.0Hz), 8.15(1H, s), 8.37(1H, d, J=4.0Hz), 8.43(1H, s), 8.72(1H, d, J=4.0Hz).

.ESI/MS m/e: 373.9, 375.9, 377.9 (M++H, C₁₁H₁₀Br₂N₃O₂)

(٢) تم تحضير المعلق بواسطة إضافة ٨٢,٠ مجم من إيثيل ١-(٥، ٦-داي برومو بيريدين)-H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات، ٢٩,٣ مجم من حمض فينيل بورونيك، وتم تعليق ٦٠,٥ مجم من كربونات البوتاسيوم في ١,٥ مل من محلول مختلط من ١، ٤-دايوكسان/ماء=١/٤. تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة إضافة ١٢,٦ مجم من تترا كيس(تراي فينيل فوسفين)البالاديوم إلى المعلق عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٧ ساعات في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيئات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-(٥-برومو ٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات. تمت تنقية ذلك بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسان/أسيئات إيثيل=١/٣) لإعطاء ٨٢,٢ مجم من إيثيل ١-(٥-برومو ٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

.ESI/MS m/e: 372.0, 374.0 (M++H, C₁₇H₁₅BrN₃O₂)

(٣) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٨٢,٢ مجم من إيثيل ١-(٥-برومو ٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H1-بيرازول-٤-كربوكسيلات و ٣١,٣ مجم من سيانيد النحاس (I) في ١,٥ مل من داي ميثيل فورماميد عند ١٦٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعات في جو من النيتروجين. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إزالة المادة غير القابلة للذوبان بواسطة الترشيح عبر السيلانيت، وتمت إضافة الماء إلى ناتج الترشيح، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيئات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها

تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات. تمت تنقية ذلك بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسان/أسيتات إيثيل=١/٣) لإعطاء ٥٤,٢ مجم من إيثيل ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

٥ .ESI/MS m/e: 319.1 (M⁺⁺H, C₁₈H₁₅N₄O₂)

١٠ (٤) تم تعليق خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٥٤,٢ مجم من إيثيل ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات في ١,٠ مل من محلول مختلط من نترا هيدرو فيوران/ميثانول=١/١ وتم تسخين ما تمت إضافته وهو ٠,٢ مل من ٢ مولار من محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. تمت إضافة ٠,٢ مل من ٢ مولار من حمض الهيدروكلوريك إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من حمض ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلي. تمت تنقية ذلك بواسطة HPLC الطور العكسي لإعطاء ٦,٣٥ مجم من حمض ١-(٥-سيانو-٦-فينيل بيريدين-٣-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلي.

١٥ 1H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm): 7.58-7.59(3H, m), 7.89-7.91(2H, m), 8.22(1H, s), 8.97(1H, d, J=4.0Hz), 9.27(1H, s), 9.50(1H, d, J=4.0Hz), 12.93(1H, brs)

زمن احتجاز HPLC: ٩,٧٦ دقيقة.

الكتلة الملاحظة (H+M⁺): ٢٩١,٠٨٧٥

٢٠ الكتلة المحددة مسبقاً (H+M⁺): ٢٩١,٠٨٧٧

الصيغة (الكتلة): C₁₆H₁₀N₄O₂

الأمثلة ٧٦ إلى ٨٤

باستخدام أعلاه إيثيل ١- (٥، ٦-داي برومو بيريدين-١-١-بيرازول-٤-كربوكسيلات كمادة

بدء، المركبات أرقام ٧٦ إلى ٨٤ تم تخليقها بنفس الطريقة كما في المثال ٧٥.

المثال	مركب رقم	زمن احتجاز HPL C	الكتلة الملاحظة M+) (H+	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الصيغة (الكتلة)	1H NMR
٧٦	٧٦	٩,٥٧	٣٠٩,٠٧ ٧٢	٣٠٩,٠٧٨٢	C ₁₆ H ₉ N ₄ O ₂ F	400MHz (DMSO d6) 7.34- 8.00(4H, m), 8.23(1H, s), 9.01(1H, d, J=4.0Hz), 9.27(1H, s), 9.53(1H, d, J=4.0Hz), 12.86(1H, brs).

	C16H8N4O2 F2	٣٢٧,٠٦٨٨	٣٢٧,٠٦ ٨٥	٩,٩٧	٧٧	٧٧
	C17H11N4O 2F	٣٢٣,٠٩٣٩	٣٢٣,٠٩ ٣٧	١٠,٣ ٥	٧٨	٧٨
	C17H11N4O 2F	٣٢٣,٠٩٣٩	٣٢٣,٠٩ ٤٠	١٠,٣ ٤	٧٩	٧٩
	C16H8N4O2 F2	٣٢٧,٠٦٨٨	٣٢٧,٠٦ ٨٨	٩,٩٢	٨٠	٨٠
	C16H8N4O2 F2	٣٢٧,٠٦٨٨	٣٢٧,٠٦ ٩١	٩,٩٤	٨١	٨١
	C17H11N4O 2F	٣٢٣,٠٩٣٩	٣٢٣,٠٩ ٣٤	١٠,٨ ٤	٨٢	٨٢
	C17H11N4O 2F	٣٢٣,٠٩٣٩	٣٢٣,٠٩ ٤٩	١٠,٩ ٣	٨٣	٨٣
	C17H11N4O 3F	٣٣٩,٠٨٨٨	٣٣٩,٠٨ ٨٩	٩,٧٦	٨٤	٨٤

المثال ٨٥

تخليق حمض ١-(٦-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل (مركب رقم ٨٥) (طريقة التخليق (D))

(١) تم تبريد المعلق الذي يتم تحضيره بواسطة إضافة ٢,٧٣ جم من ٢-سيانو-٣-هيدروكسي بيريدين إلى ٦٠ مل من محلول مختلط من أسيتو نيتريل/ماء=١/٥ إلى صفر درجة مئوية. تم تقليب خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة إضافة ٤,٨٥ جم من N-برومو سكسيناميد ببطء

إلى المعلق لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء ٥,٣٩ جم من منتج خام من ٦-برومو -٢-سيانو-٣-هيدروكسي بيريدين.

٥ (٢) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق ٥,٣٩ جم من ٦-برومو -٢-سيانو-٣-هيدروكسي بيريدين و ٤,٧١ جم من كربونات البوتاسيوم في ٦٠ مل من داي ميثيل فورماميد و ثم إضافة ٤,٦٦ جم من بنزول بروميد عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ٦٠ مل من الماء وتم إجراء عملية التنقية بواسطة الطريقة التقليدية لإعطاء ٤,٧٣ جم من ٣-بنزيلوكسي-٦-برومو -٢-سيانو بيريدين.

١٠ 1H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.26(2H, s), 7.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.36-7.44(5H, m), 7.57(1H, d, J=8.0Hz)

١٥ (٣) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق ٢,٦٤ جم من ٣-بنزيلوكسي-٦-برومو -٢-سيانو بيريدين، ١,٤٤ جم من إيثيل H₁-بيرازول-٤-كربوكسيلات، ٩٨ مجم من يوديد النحاس و ٢,٢٩ جم من كربونات البوتاسيوم التي تم تعليقها في ٢٠ مل من تولوين و ثم إضافة ٢٣٦ مجم من ترانس-N,N'-داي ميثيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة في جو من النيتروجين. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة الماء إليه، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ. تم فصل المنتج الخام الذي تم الحصول عليه وتنقيته بواسطة عمود كروماتوجراف جل السليكا لإعطاء ١,٣٠ جم من إيثيل ٢٠ ١-٥-بنزيلوكسي-٦-سيانو بيريدين-٢-يل)-H₁-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

(٤) تم تقليب خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق ١,٣٩ جم من إيثيل ١-٥-بنزيلوكسي-٦-سيانو بيريدين-٢-يل)-H₁-بيرازول-٤-كربوكسيلات الذي تم تعليقه في ٣٠ مل من محلول مختلط من تترا هيدرو فيوران/إيثانول=١/١ و ثم إضافة ٤٠٩ مجم من البالاديوم/كربون (١٠٪ بالوزن) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة في جو من الهيدروجين. تم ترشيح خليط

التفاعل، وتم تركيز ناتج الترشيح تحت التفريغ لإعطاء ١,٠٢ جم من إيثيل ١-(٦-سيانو-٥-هيدروكسي بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

٥ (٥) تمت إضافة الخليط الذي يتم تحضيره بواسطة تعليق ٤٦ مجم من إيثيل ١-(٦-سيانو-٥-هيدروكسي بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات في ١ مل من داي كلورو ميثان وإضافة ٣٥ مجم من N,N-داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، يتبع ذلك التبريد إلى صفر درجة مئوية.

١٠ تم تغليب خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة إضافة ٧٦ مجم من تري فلورو ميثان سلفونيك أنهيدريد إلى المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ. تم فصل المنتج الخام الذي تم الحصول عليه وتنقيته بواسطة عمود كروماتوجراف جل السليكا لإعطاء ٤٥,٣ مجم من إيثيل ١-(٦-سيانو-٥-تري فلورو ميثيل سلفونيلوكسي)بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٢-كربوكسيلات.

1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ (ppm): 1.40(3H, t, J=8.0Hz), 4.37(2H, q, J=8.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.0Hz), 8.15(1H, s), 8.39(1H, d, J=8.0Hz), 8.98(1H, s) ١٥

٢٠ (٦) تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق ٤٦,٨ مجم من إيثيل ١-(٦-سيانو-٥-تري فلورو ميثيل سلفونيلوكسي)بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٢-كربوكسيلات، ١٧,٦ مجم من حمض فينيل بورونيك، وتم تعليق معقد من ٧,٨ مجم من كلوريد البالاديوم-١، ١-بيس (داي فينيل فوسفينو)فيروسين-داي كلورو ميثان في ١,٠ مل من ١، ٢-داي ميثوكسي إيثان ومن ثم إضافة ٠,١٢ مل من ١ مولار من محلول كربونات البوتاسيوم المائي عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات في جو من النيتروجين. تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، الذي تم عندئذٍ استخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، ثم تجفيفها، وتركيزها تحت التفريغ لإعطاء منتج خام من إيثيل ١-(٦-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيلات.

تم تسخين خليط التفاعل الذي يتم تحضيره بواسطة أولاً تعليق أعلاه المنتج الخام في ١,٥ مل من محلول مختلط من نترا هيدرو فيوران/ميثانول=١/٢ ومن ثم إضافة ٠,٢٤ مل من ٢ مولار من محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات. بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ٠,٢٤ مل من ٢ مولار من حمض الهيدروكلوريك، يتبع ذلك الاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل والتركيز تحت التفريغ. تمت تنقية المنتج الخام الذي تم الحصول عليه بواسطة HPLC الطور العكسي لإعطاء ١٨,٨ مجم من حمض ١-(٦-سيانو-٥-فينيل بيريدين-٢-يل)-H١-بيرازول-٤-كربوكسيل.

1H-NMR (400MHz, DMSO d6) δ (ppm): 7.56-7.61(3H, m), 7.70-7.71(2H, d, J=4.0Hz), 8.25(1H, s), 8.30-8.37(2H, m), 8.97(1H, s), 12.95(1H, s)

زمن احتجاز HPLC: ١٠,٤٠ دقيقة.

الكتلة الملاحظة (H+M+): ٢٩١,٠٨٧٤

الكتلة المحددة مسبقاً (H+M+): ٢٩١,٠٨٧٧

الصيغة (الكتلة): C16H10N4O2

[الأمثلة ٨٦ إلى ٩٦]

باستخدام كمادة خام من إيثيل ١-[٦-سيانو-٥-(تراي فلورو ميثيل سلفونيلوكسي)بيريدين-٢-يل]-H١-بيرازول-٢-كربوكسيلات الذي تم الحصول عليه أعلاه في (٥) وفقاً للمثال ٨٥،

المركبات أرقام ٨٦ إلى ٩٦ تم تخليقها بنفس الطريقة كما في المثال ٨٥.

مثال	مركب رقم	زمن احتجاز HPLC	الكتلة الملاحظة (H+ M+)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الصيغة (الكتلة)	1H NMR

<p>400MHz (DMSO d6) 7.41- 7.50(2H, m), 7.61- 7.69(2H, m), 8.26(1H, s), 8.36(2H, s), 8.99(1H, s), 12.95(1H, s).</p>	<p>C16H9 N4O2F</p>	<p>3.9, .782</p>	<p>3.9, .776</p>	<p>1, 37</p>	<p>86</p>	<p>86</p>
<p>400MHz (DMSO d6) 2.42(3H, s), 7.27(2H, dd, J=24.0Hz, 8.0Hz), 7.54(1H,</p>	<p>C17H1 1N4O2 F</p>	<p>323, .939</p>	<p>323, .931</p>	<p>11, 10</p>	<p>87</p>	<p>87</p>

dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 8.26(1H, s), 8.33(2H, s), 8.98(1H, s), 12.94(1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.37(3H, s), 7.32- 7.45(3H, m), 8.26(1H, s), 8.34(2H, s), 8.99(1H, s), 12.94(1H,	C17H1 1N4O2 F	323,939	323,939	11,1.	^^	^^

s).						
400MHz (DMSO d6) 7.45(2H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.77(2H, dd, J=4.0Hz, 8.0Hz), 8.26(1H, s), 8.30- 8.36(2H, m), 8.98(1H, s).	C16H9 N4O2F	3.9, .782	3.9, .78.	1., 01	89	89
400MHz (DMSO d6) 7.35(1H, td, J=8.0Hz, 4.0Hz),	C16H8 N4O2F 2	327, .788	327, .777	1., 7.	9.	9.

7.57(1H, td, J=8.0Hz, 4.0Hz), 7.76 (1H, td, J=8.0Hz, 8.0Hz), 8.26(1H, s), 8.35(2H, s), 8.99(1H, s), 12.93(1H, s).						
	C17H1 1N4O3 F	339,0888	339,0880	1,00	91	91
400MHz (DMSO d6) 2.41(3H, s), 7.37- 7.38(1H,	C17H1 2N4O2	300,1033	300,1038	11,16	92	92

<p>m), 7.45-7.49(3H, m), 8.25(1H, s), 8.29-8.35(2H, m), 12.91(1H, s).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 1.36(3H, t, J=8.0Hz), 4.11(2H, q, J=8.0Hz), 7.10(1H, dd, J=8.0Hz, 4.0Hz), 7.22-7.25(3H, m), 7.48(1H, t,</p>	<p>C18H1 4N4O3</p>	<p>330,1139</p>	<p>330,1134</p>	<p>11,24</p>	<p>93</p>	<p>93</p>

<p>J=8.0Hz), 8.25(1H, s), 8.28- 8.36(2H, m), 12.91(1H, s).</p>						
<p>400MHz (DMSO d6) 2.33(3H, s), 7.37(1H, t, J=8.0Hz), 7.57- 7.59(2H, m), 7.63(1H, d, J=8.0Hz), 8.25(1H, s), 8.29- 8.34(2H, m), 12.91(1H,</p>	<p>C17H1 1N4O2 F</p>	<p>323,039</p>	<p>323,043</p>	<p>11,28</p>	<p>94</p>	<p>94</p>

s).						
400MHz (DMSO d6) 7.40(2H, t, J=8.0 Hz), 7.67- 7.75(1H, m), 8.27(1H, s), 8.39- 8.46(2H, m), 9.00(1H, s), 12.93(1H, s).	C16H8 N4O2F 2	327,688	327,688	1,ε.	90	90
400MHz (DMSO d6) 3.82(3H, s), 7.06(1H, t, J=8.0 Hz), 7.12(1H,	C17H1 1N4O3 F	339,888	339,888	1,00	97	97

d, J=8.0 Hz), 7.58(1H, q, J=8.0 Hz), 8.25(1H, s), 8.29- 8.35(2H, m), 8.98(1H, s), 12.90(1H, s).						
---	--	--	--	--	--	--

الأمثلة ٩٧ إلى ١٠٧

باستخدام مركب المثال المرجعي أعلاه كمادة بدء، المركبات أرقام ٩٧ إلى ١٠٧ تم تخليقها بنفس الطريقة كما في المثال ١.

1H NMR	الصيغة (الكتلة)	الكتلة المحددة مسبقاً (H+ M+)	الكتلة ملاحظة (H+ M+)	زمن احتجاز HPL C	مركب رقم	مثال
400MHz (DMSO d6) 7.54- 7.60(3H, m),	C16H11N5O 2	٣٠٦,٠٩٨ ٦	٣٠٦,٠ ٩٧٨	١٠,٢ ٦	٩٧	٩٧

7.66- 7.69(2H, m), 8.03(1H, s), 8.68(1H, s), 8.74(1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 5.92(2H, brs), 7.39- 7.48(2H, m), 7.58- 7.65(2H, m), 8.08(1H, s), 8.69(1H, s), 8.73(1H, s), 12.73(1H, brs).	C16H10FN5 O2	324,089 1	324,0 897	10,2 2	98	98
	C16H10FN5 O2	324,089 1	324,0 894	10,3 9	99	99
400MHz (DMSO d6) 5.92(2H, brs), 7.64- 7.72(4H, m), 8.03(1H, s),	C16H10CIN 5O2	340,009 6	340,0 087	11,2 0	100	100

8.67(1H, s), 8.74(1H, s).						
400MHz (DMSO d6) 2.40(3H, s), 5.90(2H, brs), 7.34- 7.36(1H, m), 7.44- 7.47(3H, m), 8.01(1H, s), 8.67(1H, s), 8.72(1H, s), 12.71(1H, brs).	C17H13N5O 2	320,114 2	320,1 133	10,9 8	1.1	1.1
	C17H13N5O 3	336,109 1	336,1 88	10,3 2	1.2	1.2
400MHz (DMSO d6) 2.41(3H, s), 5.91(2H, brs), 7.19- 7.31(3H, m), 7.47- 7.52(1H, m),	C17H12FN5 O2	338,104 8	338,1 44	10,9 7	1.3	1.3

8.06(1H, s), 8.68(1H, s), 8.69(1H, s), 12.71(1H, brs).						
	C17H12FN5 O2	٣٣٨,١٠٤ ٨	٣٣٨,١ ٠.٣٦	١٠,٩ ١	١٠.٤	١٠.٤
	C16H9F2N5 O2	٣٤٢,٠٧٩ ٧	٣٤٢,٠ ٧٩١	١٠,٤ ٣	١٠.٥	١٠.٥
	C17H12FN5 O2	٣٣٨,١٠٤ ٨	٣٣٨,١ ٠.٥٦	١١,١ ٠	١٠.٦	١٠.٦
	C17H12FN5 O3	٣٥٤,٠٩٩ ٧	٣٥٤,٠ ٩٨٣	١٠,٣ ٣	١٠.٧	١٠.٧

المثال ١٠.٨

تم قياس النشاط المثبط لزانثين أكسيداز للمركبات المخلفة وفقاً للأمتثلة أعلاه.

(١) تحضير مركبات الاختبار

بعد إذابة مركب الاختبار في DMSO (المصنَّع بواسطة Sigma Co.) كي يساوي التركيز ٢٠ مم، تم تحضير مركب الاختبار واستخدامه عند التركيز المطلوب في وقت الاستخدام. ٥

(٢) طريقة القياس

تم إجراء تقييم نشاط مثبط لزانثين أكسيداز للمركبات وفقاً للاختراع الحالي بواسطة القيام جزئياً بتعديل الطريقة الموصوفة في وثائق الفن (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522,) (1974). يستند التقييم الحالي على تقييم لنشاط مثبط لزانثين أكسيداز من نوع أكسيداز. أي، تم

ضبط محلول زانثين (المصنَّع بواسطة Sigma Co.) الذي يتم تحضيره بمقدار ١٠ مم مقدماً باستخدام ٢٠ مم هيدروكسيد الصوديوم المحلول إلى ٣٠ ميكرو مولار باستخدام ١٠٠ مم من محلول منظم من الفوسفات، وتمت إضافة ٧٥ ميكرو لتر/ عين من كل محلول في طبق به ٩٦ عين. تمت إضافة أجزاء (١,٥ $\mu\text{L}/\text{well}$) من كل عينة اختبار، التي تم تخفيفها باستخدام DMSO كي يساوي التركيز ١٠٠ ضعف التركيز النهائي، في طبق به ٩٦ عين، وبعد الخلط، تم قياس الامتصاص عند ٢٩٠ نانو متر بواسطة قارئ الأطباق الدقيقة SPECTRA MAX Plus (المصنَّع بواسطة Molecular Devices, LLC). بعدئذٍ، تم تحضير زانثين أكسيداز من نوع أكسيداز (المشتق من مخيض اللبن، المورّد بواسطة Calbiochem Novabiochem Corp.) عند ٣٠,٦ ملي وحدة/ مل باستخدام ١٠٠ مم من محلول منظم من الفوسفات وتمت إضافة ٧٣,٥ ميكرو لتر/ عين من كل محلول. مباشرة بعد الخلط، تم قياس التغيير في الامتصاص عند ٢٩٠ نانو متر لمدة ٥ دقائق. تم تحديد النشاط الإنزيمي عندما تم استخدام DMSO بدلاً من محلول مركب الاختبار على أنه ١٠٠٪، تم حساب المعدل التثبيطي لمركبات الاختبار وتم حساب ٥٠٪ من التركيز التثبيطي نسبة إلى زانثين أكسيداز من نوع أكسيداز بواسطة التهينة حسب منحني الاستجابة للجرعة.

١٥ يتم توضيح النتائج في الجدول التالي. لاحظ أن الرموز (+, +, +, +) في الجدول تمثل قيم النشاط التثبيطي كما هو موضح أدناه.

١٠,٠ نانو متر \geq IC50: +

٥,٠ نانو متر \geq IC50 > ١٠,٠ نانو متر: ++

١,٠ نانو متر \geq IC50 > ٥,٠ نانو متر: +++

٢٠

رقم المركب	النشاط التثبيطي	رقم المركب	النشاط التثبيطي	رقم المركب	النشاط التثبيطي	رقم المركب	النشاط التثبيطي

+	۹۳	+++	۶۱	+++	۳۱	+++	۱
+	۹۴	+	۶۲	+++	۳۲	+++	۲
++	۹۵	+++	۶۳	+++	۳۳	++	۳
+	۹۶	+++	۶۴	+++	۳۴	++	۴
+++	۹۷	+++	۶۵	+++	۳۵	+++	۵
+++	۹۸	+++	۶۶	+++	۳۶	+++	۶
+++	۹۹	++	۶۷	+++	۳۷	+++	۷
+++	۱۰۰	+++	۶۸	+++	۳۸	+	۸
+++	۱۰۱	+++	۶۹	+++	۳۹	+	۹
+++	۱۰۲	+++	۷۰	++	۴۰	+++	۱۰
+++	۱۰۳	+++	۷۱	+++	۴۱	++	۱۱
+++	۱۰۴	+	۷۲	+++	۴۲	++	۱۲
+++	۱۰۵	+++	۷۳	+++	۴۳	+++	۱۳
+++	۱۰۶	+	۷۴	+++	۴۴	+++	۱۴
+++	۱۰۷	+	۷۵	++	۴۵	+++	۱۵
		+	۷۶	++	۴۶	+++	۱۶
		+	۷۷	+++	۴۷	++	۱۷
		+	۷۹	+++	۴۸	++	۱۸

		+	٨٠	+	٤٩	+++	١٩
		+	٨١	+++	٥٠	+++	٢٠
		+	٨٢	+++	٥١	+++	٢١
		++	٨٣	+++	٥٢	+++	٢٢
		++	٨٤	+++	٥٣	++	٢٣
		+	٨٥	+++	٥٤	+	٢٤
		++	٨٦	+++	٥٥	+	٢٥
		+	٨٨	++	٥٦	+	٢٦
		+	٨٩	+++	٥٧	+	٢٧
		+	٩٠	+	٥٨	+	٢٨
		++	٩١	+++	٥٩	+++	٢٩
		+	٩٢	+	٦٠	+++	٣٠

المثال ١٠٩

تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (الفئران الطبيعية)

إلى فئران ذكور من نوع Crlj:CD1 عمرها من ٧ إلى ٨ أسابيع (Charles River Laboratories Japan ،.Inc)، تم إعطاء مركبات الاختبار المعلقة في ٠,٥% من محلول ميثيل سليولوز بواسطة تغذية فموية قسرية باستخدام أبرة تغذية. تم أخذ عينات الدم من القلب عند ٦، ١٦، و ٢٤ ساعة بعد الإعطاء، بعدها تم فصل المصل. تم قياس مستويات حمض اليوريك بالدم بواسطة طريقة يوريكاز على مقياس الامتصاص (Hitachi Autoanalyzer 7180) باستخدام

طقم قياس حمض اليوريك (Sekisui Medical :Autosera SUA)، وتم تحديد نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم وفقاً للمعادلة التالية.

نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (%) = (مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية - مستوى حمض اليوريك بالحيوان الذي تم إعطاؤه مركب الاختبار) $\times 100$ / مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية. ٥

في هذا الاختبار، تم تأكيد تأثيرات خافضة ممتازة لحمض اليوريك في الدم للمركبات التي تتمتع بالخطوة الابتكارية. على سبيل المثال، المركبات أرقام ١، ٥، ١٠، ١٤، ١٩، ٢١، و ٣٣ أوضحت نسبة تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم تساوي ٧٠٪ أو أكثر بعد ٦ ساعات من إعطاء عن طريق الفم مقدار ١ مجم/كجم.

١٠ من النتائج أعلاه، تم توضيح أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثير خافض قوي لحمض اليوريك في الدم.

المثال ١١٠

تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (الجرذان الطبيعية)

١٥ تم إعطاء مركب الاختبار المعلق في ٠,٥٪ من محلول ميثيل سليولوز إلى جرذان من نوع Sprague-Dawley عمرها من ٨ إلى ٩ أسابيع (Japan Charles River Co). بواسطة الإعطاء بتغذية فموية قسرية باستخدام أبرة تغذية. بعد تجميع عينات الدم من وريد الذيل بعد ٦ ساعات و ٢٤ ساعة من الإعطاء، تم فصل البلازما. تم قياس مستوى عينة حمض اليوريك في الدم بواسطة طريقة يوريكاز باستخدام مقياس لطيف الامتصاص بالإضافة إلى طقم تحديد حمض اليوريك (L type Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). تم تحديد

٢٠ نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم بواسطة التعبير التالي:

نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (%) = (مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية - مستوى حمض اليوريك بالحيوان الذي تم إعطاؤه مركب الاختبار) $\times 100$ / مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية.

المركب رقم ١ أوضح تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم يساوي ٧٠٪ أو أكثر عند جرعة تساوي ١ مجم/ كجم بعد ٦ ساعات و ٢٤ ساعة من الإعطاء. أيضاً، المركبات أرقام ٩٧ و ٩٨ أوضحت تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم يساوي ٥٠٪ أو أكثر عند جرعة تساوي ١٠ مجم/ كجم بعد ٦ ساعات و ٢٤ ساعة من الإعطاء. من هذه النتائج، يتضح أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثير خافض قوي ودائم لحمض اليوريك في الدم.

٥

المثال ١١١

تأثيرات نقص حمض اليوريك في الدم (القرود *Cebus apella*)

إلى القرود *Cebus apella*، تم إعطاء مركبات الاختبار المعلقة في ٠,٥٪ من محلول ميثيل سليولوز بواسطة تغذية فموية قسرية في المعدة عبر تجويف الأنف باستخدام قسطرة ومحقنة تستخدمان مرة واحدة. تم أخذ عينات الدم من الوريد الصافني بعد ٤ ساعات و ٢٤ ساعة من الإعطاء، بعدها تم فصل البلازما. تم قياس مستوى حمض اليوريك في الدم باستخدام طقم قياس حمض اليوريك (L type Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) بواسطة طريقة يوريكاز باستخدام مقياس طيف الامتصاص وتم تحديد نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم بواسطة التعبير التالي:

١٠

نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (٪) = (مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية - مستوى حمض اليوريك بالحيوان الذي تم إعطاؤه مركب الاختبار) × ١٠٠ / مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية.

١٥

المركب رقم ١ أوضح تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم يساوي ٥٠٪ أو أكثر عند جرعة تساوي ١ مجم/ كجم بعد ٤ ساعات و ٢٤ ساعة من الإعطاء. من هذه النتائج، يتضح أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثير خافض قوي ودائم لحمض اليوريك في الدم أيضاً في القرود *Cebus apella*.

٢٠

المثال ١١٢

تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (كلاب بيجل)

تم تأكيد تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم للمركب (I) في كلاب بيجل. تم إعطاء مركب الاختبار المعلق في ٠,٥% من محلول ميثيل سليولوز عن طريق الفم بواسطة تغذية فموية قسرية لكلاب البيجل (Kitayama Labes). تم سحب عينات الدم من وريد رأسي بعد ٢٤ ساعة من الإعطاء وتم فصل البلازما. تم قياس مستوى حمض اليوريك في عينة البلازما باستخدام طريقة LC-MS/MS وتم تحديد نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم بواسطة التعبير التالي:

نسبة تأثير نقص حمض اليوريك في الدم (%) = (مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية - مستوى حمض اليوريك بالحيوان الذي تم إعطاؤه مركب الاختبار) \times ١٠٠ / مستوى حمض اليوريك لحيوان المجموعة التجريبية.

المركب رقم ١ أوضح تأثير خافض لحمض اليوريك في الدم يساوي ٥٠% أو أكثر عند جرعة تساوي ٣ مجم/كجم بعد ٢٤ ساعة من الإعطاء.

من هذه النتائج، تم توضيح أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها تأثير خافض قوي ودائم لحمض اليوريك في الدم في الكلاب.

في ضوء النتائج أعلاه، يمكن توقع أن المركبات التي تتمتع بالخطوة الابتكارية وفقاً للاختراع الحالي لها تأثيرات خافضة قوية لحمض اليوريك في الدم حتى عندما يتم إعطاؤها مرة يومياً أو عند فواصل زمنية أطول. أكلينيكيًا، في علاج أو الوقاية من فرط حمض اليوريك في الدم والأمراض المختلفة، على وجه التحديد الأمراض المزمنة، الناتجة عنها، من المهم الاستمرار في خفض مستويات حمض اليوريك، ويمكن توقع أن يكون للاختراع الحالي تأثيرات ممتازة على هذه الأمراض.

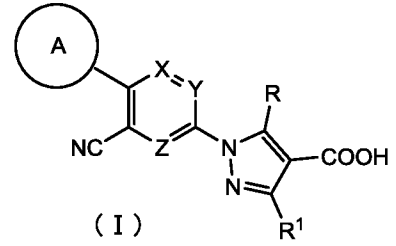
قابلية التطبيق في الصناعة

المركبات الممثلة بالصيغة السابقة (I) وفقاً للاختراع الحالي وأملاح مقبولة صيدلانيًا منها لها نشاط مثبت لزانثين أكسيداز، ويمكن استخدامها كعوامل علاجية أو وقائية من الأمراض المرتبطة بزانثين أكسيداز، على وجه التحديد النقرس، فرط حمض اليوريك في الدم، متلازمة انحلال الورم، الحصاة البولية، فرط ضغط الدم، اختلال دهون الدم، داء السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين أو توقف القلب، أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري، أمراض

الجهاز التنفسي مثل الداء الرئوي المسد المزمن، أمراض التهاب الأمعاء، الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية، أو ما شابه، التي يمكن أن تنطبق عليها أكلينيكيًا كمثبطات زانثين أكسيداز.

عناصر الحماية

١- مركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه له الصيغة التالية (I)



حيث:

A تمثل مجموعة phenyl والتي يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة alkyl C1-6 ، مجموعة cycloalkyl C3-7 ، مجموعة halogenoalkyl C1-6 ، مجموعة فينيل phenyl ، -O-R2 ، و -O-C1-6 ؛ halogenoalkyl

X و Z يمثلان CH و Y تمثل ذرة نيتروجين nitrogen atom ؛

R تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛ ١٠

R1 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛ و

R2 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة alkyl C1-6 .

٢- المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث A ليس بها استبدال.

١٥

٣- المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث يتم استبدال A بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q والتي هي نفسها أو تختلف عن بعضها البعض ويتم اختيارها من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة ميثيل methyl ، ومجموعة ميثوكسي methoxy .

٢٠

٤- المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث يتم اختيار المركب من:

(1) 1-(4-cyano-5-phenylpyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;

- (2) 1-[4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (3) 1-[4-cyano-5-(2-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (4) 1-[4-cyano-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 5
- (5) 1-[4-cyano-5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (6) 1-[4-cyano-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 10
- (7) 1-[4-cyano-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (8) 1-{4-cyano-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (9) 1-{4-cyano-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 15
- (10) 1-[4-cyano-5-(3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (11) 1-[4-cyano-5-(3-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 20
- (12) 1-[4-cyano-5-(3-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (13) 1-[4-cyano-5-(3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (14) 1-[4-cyano-5-(4-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 25

- (15) 1-[4-cyano-5-(4-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (16) 1-[4-cyano-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (17) 1-[4-cyano-5-(2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 5
- (18) 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (19) 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 10
- (20) 1-[4-cyano-5-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (21) 1-[4-cyano-5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (22) 1-[4-cyano-5-(3-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 15
- (23) 1-[4-cyano-5-(3-propoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (24) 1-[4-cyano-5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 20
- (25) 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (26) 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (27) 1-[4-cyano-5-(2,5-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 25

- (28) 1-[4-cyano-5-(2-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (29) 1-[4-cyano-5-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (30) 1-[4-cyano-5-(2,3-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 5
- (31) 1-[4-cyano-5-(3-fluoro-4-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (32) 1-[4-cyano-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 15
- (33) 1-{4-cyano-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (34) 1-{4-cyano-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (35) 1-{4-cyano-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 15
- (36) 1-{4-cyano-5-[3-(difluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (37) 1-{4-cyano-5-[4-(propane-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 25
- (38) 1-{4-cyano-5-[3-(propane-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (39) 1-[4-cyano-5-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (40) 1-[4-cyano-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; 25

- (41) 1-[4-cyano-5-(4-chloro-3-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (42) 1-{ 4-cyano-5-[(4-propan-2-yloxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (43) 1-[5-(4-tert-butylphenyl)-4-cyanopyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; ٥
- (44) 1-[4-cyano-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;
- (45) 1-{4-cyano-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid; and ١٠
- (46) 1-{4-cyano-5-[3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;

أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

- ١٥ ٥- تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

- ٦- مثبط زانثين أكسيداز xanthine oxidase inhibitor يشتمل على المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كمكون نشط.

٢٠

- ٧- عامل علاجي أو وقائي للنقرس gout ، فرط حمض اليوريك في الدم hyperuricemia ، متلازمة انحلال الورم tumor lysis syndrome ، حصوات المسالك البولية urinary tract stones ، فرط ضغط الدم hypertension ، اختلال دهون الدم dyslipidemia ، داء السكري diabetes ، الأمراض القلبية الوعائية cardiovascular disease مثل توقف القلب heart failure وتصلب الشرايين arterial sclerosis ، أمراض الكلى renal disease مثل اعتلال الكلية الناتج عن داء السكري diabetes ، أمراض الجهاز التنفسي respiratory

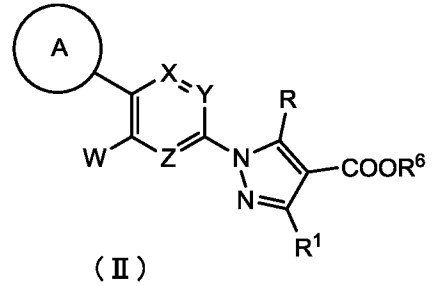
٢٥

disease مثل الداء الرئوي المسد المزمن chronic obstructive pulmonary disease ، أمراض التهاب الأمعاء inflammatory bowel disease ، أو الأمراض الناتجة عن المناعة الذاتية autoimmune diseases ، تشتمل على المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤ ، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كمكون نشط.

٥

٨- عامل علاجي أو وقائي للنقرس gout ، فرط حمض اليوريك في الدم hyperuricemia ، تشتمل على المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤ ، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كمكون نشط.

١٠ ٩- المركب الممثل بالصيغة (II):



حيث:

A تمثل مجموعة phenyl والتي يمكن ألا يكون بها استبدال أو بها استبدال بعدد ١ إلى ٣ من المجموعات Q المتشابهة أو المختلفة عن بعضها البعض ومختارة من مجموعة مكونة من ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة alkyl C1-6 ، مجموعة cycloalkyl C3-7 ، مجموعة halogenoalkyl C1-6 ، مجموعة فينيل، -O-R2 ، و -O-C1-6 halogenoalkyl ؛

١٥

X و Z يمثلان CH و Y تمثل ذرة نيتروجين nitrogen atom ؛

R تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛

R1 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛

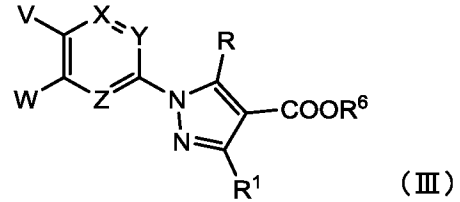
R2 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة alkyl C1-6 ؛ و

٢٠

R6 تمثل مجموعة حماية من مجموعة كربوكسيل carboxyl ؛ و

W تمثل ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي methanesulfonyloxy
مجموعة -p تولوين سلفونيلوكسي toluenesulfonyloxy ، مجموعة تراي فلورو ميثان
سلفونيلوكسي trifluoromethanesulfonyloxy ، أو مجموعة سيانو cyano .

٥ ١٠ - المركب الممثل بالصيغة (III):



حيث،

X و Z يمثلان CH و Y تمثل ذرة نيتروجين nitrogen atom ؛

R تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛

١٠ R1 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen atom ؛

R6 تمثل مجموعة حماية من مجموعة كربوكسيل carboxyl ؛

V تمثل ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي methanesulfonyloxy
مجموعة -p تولوين سلفونيلوكسي toluenesulfonyloxy ، مجموعة تراي فلورو ميثان
سلفونيلوكسي trifluoromethanesulfonyloxy ، مجموعة هيدروكسيل hydroxyl ، أو
مجموعة بنزيلوكسي benzyloxy ؛ و ١٥

W تمثل ذرة هالوجين halogen atom ، مجموعة ميثان سلفونيلوكسي methanesulfonyloxy
مجموعة -p تولوين سلفونيلوكسي toluenesulfonyloxy ، مجموعة تراي فلورو ميثان
سلفونيلوكسي trifluoromethanesulfonyloxy ، أو مجموعة سيانو cyano .

مدة سرعان 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

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي

ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية

بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa