



(12) FASCICULE DE BREVET

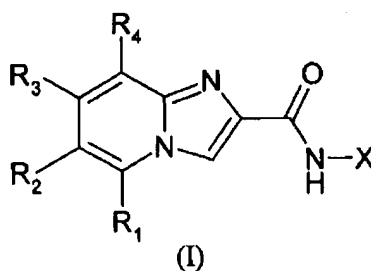
- (11) N° de publication : **MA 32060 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 25/00; A61P 35/00; A61P 19/00; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **01.02.2011**

-
- (21) N° Dépôt : **33058**
- (22) Date de Dépôt : **02.08.2010**
- (30) Données de Priorité : **02.01.2008 FR 0800002**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/001833 31.12.2008**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174, AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **PEYRONEL, Jean-François**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE N-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE**
- (57) Abrégé : COMPOSÉS DE FORMULE (I) DANS LAQUELLE: X REPRÉSENTE UN GROUPE PHÉNYLE SUBSTITUÉ; R1 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN HALOGENE, UN GROUPE (C1-C6)ALCOXY, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLE, UN GROUPE NRARB; R2 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ, UN GROUPE (C1-C6)ALCOXY ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ, UN GROUPE (C2-C6)ALCÉNYLE, UN GROUPE (C2- C6)ALCYNYLE, UN GROUPE -CO-R5, UN GROUPE -CO-NR6R7, UN GROUPE -CO-O-R8, UN GROUPE - NR9-CO-R10, UN GROUPE -NR11R12, UN GROUPE -N=CH-NRARB, UN ATOME D'HALOGENE, UN GROUPE CYANO, NITRO, HYDROXYIMINOALKYLE, ALCOXYIMINOALKYLE, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLTHIO, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLSULFINYLE, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLSULFONYLE, UN GROUPE (((C1- C6)ALKYL)3)SILYLÉTHYNYLE, UN GROUPE -SO2-NR9R10, UN GROUPE PHÉNYLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS GROUPE CHOISIS INDÉPENDAMMENT LES UNS DES AUTRES PARMIS LES ATOMES OU GROUPE SUIVANTS : HALOGENE, (C1-C6)ALCOXY, CYANO, NRARB, -CO-R5, -

CO-NR6R7, -CO-O-R8, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS HYDROXY OU NRARB, R3 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE (C1-C6)ALKYLE, UN GROUPE (C1-C6)ALCOXY OU UN ATOME D'HALOGÈNE, R4 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE (C1-C4)ALKYLE, UN GROUPE (C1-C4)ALCOXY OU UN ATOME DE FLUOR, À L'ÉTAT DE BASE OU DE SEL D'ADDITION À UN ACIDE. UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

(57) الملخص:



X تمثل مجموعة حلقيّة مغلّطة مستبدلة اختياريًا؛ R₁ تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة الكوكسي (C₁₋₆)، مجموعة الكيل (C₁₋₆)، أمينو أو NR_aR_b؛ R₂ تمثل ذرة هيدروجين، مستبدلة إختياريًا بمجموعة الكيل (C₁₋₆)، مستبدلة إختياريًا بمجموعة الكوكسي (C₁₋₆)، مجموعة الكنيل (C₂₋₆)، مجموعة الكينيل (C₂₋₆)، مجموعة -CO-R₅، مجموعة -CO-NR₆R₇، مجموعة -CO-O-R₈، مجموعة -NR₉-CO-R₁₀، مجموعة -NR₁₁R₁₂، مجموعة -N=CH-NR_aR_b، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، نيترو، هيدروكسي إيمينو الكيل أو الكوكسي إيمينو الكيل، مجموعة الكيل ثيو (C₁₋₆)، مجموعة الكيل سلفينيل (C₁₋₆)، مجموعة الكيل سلفونيل (C₁₋₆)، مجموعة ((C₁₋₆) الكيل) سيليل إثنيل؛ مجموعة -SO₂-NR₉R₁₀، مجموعة فنيّل مستبدلة إختياريًا بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من الذرات أو المجموعات التالية: هالوجين، الكوكسي (C₁₋₆)، سيانو، NRcRd، -CO-R₅، -CO-NR₆R₇، -CO-O-R₈ أو مجموعة الكيل (C₁₋₆) مستبدلة إختياريًا بواحد أو أكثر من مجموعات هيدروكسيل أو NRcRd؛ R₃ تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C₁₋₆)، مجموعة الكوكسي (C₁₋₆) أو ذرة هالوجين؛ R₄ تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C₁₋₄)، مجموعة الكوكسي (C₁₋₄) أو ذرة فلور؛ وتكون المركبات المذكورة في شكل قاعدة أو ملح إضافة لحمض. ويمكن استخدام الإختراع في المعالجة.

-1-

مشتقات N- فنيل إيميدازو [1، 2-a] بيريدين-2- كربوكساميد،

تحضيرها واستخدامها العلاجي

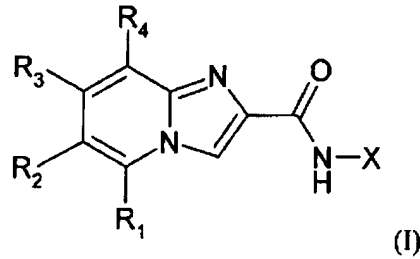
الوصف الكامل

خلفية الاختراع:-

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات إيميدازو [1، 2-a] بيريدين-2- كربوكساميد، بتحضيرها واستخدامها العلاجي في علاج أو منع الأمراض التي تتدخل بها مستقبلات Nurr-1 النووية، المعروفة أيضاً بـ NR4A2، NOT، TINUR، RNR-1 و HZF3.

الوصف العام للاختراع:- 5

يتمثل موضوع الاختراع الحالي في مركبات الصيغة (I):



التي فيها :

X تمثل مجموعة فنيل مستبدلة بسيانو، الكوكسي كربونيل (C₁₋₆)، الكوكسي (C₁₋₆)، مستبدل بواحد أو أكثر من هالوجينات أو الكيل (C₁₋₆) مستبدل بواحد أو أكثر من هالوجينات، وتكون مجموعة الفنيل مستبدلة إختيارياً مرة ثانية بهالوجين؛

R₁ تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة الكوكسي (C₁₋₆)، مجموعة الكيل (C₁₋₆) أو مجموعة NR_cR_d؛ ومن الممكن أن تكون مجموعات الألكيل والألكوكسي مستبدلة بواحد أو أكثر من ذرات الهالوجين، مجموعة هيدروكسيل، أمينو، أو مجموعة الكوكسي

15 (C₁₋₆)؛

R₂ تمثل أحد المجموعات التالية:

. ذرة هيدروجين،

-2-

. مجموعة الكيل (C_{1-6}) مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من هيدروكسيل، هالوجين، أمينو، مجموعة $NraRb$ ، مجموعة الكوكسي (C_{1-6}) أو مجموعة فنيل،

. مجموعة الكوكسي (C_{1-6}) مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من هيدروكسيل، هالوجين، أمينو أو مجموعة $NraRb$ ،

5 . مجموعة الكنيل (C_{2-6})،

. مجموعة الكينيل (C_{2-6})،

. مجموعة $-CO-R_5$ ،

. مجموعة $-CO-NR_6R_7$ ،

10 . مجموعة $-CO-O-R_8$ ،

. مجموعة $-NR_9-CO-R_{10}$ ،

. مجموعة $-NR_{11}R_{12}$ ،

. مجموعة $-N=CH-NRaRb$ ،

. ذرة هالوجين،

15 . مجموعة سيانو، نيترو، هيدروكسي إيمينو الكيل أو الكوكسي إيمينو الكيل،

. مجموعة الكيل ثيو (C_{1-6})،

. مجموعة الكيل سلفينيل (C_{1-6})،

. مجموعة الكيل سلفونيل (C_{1-6})،

. مجموعة ((C_{1-6}) الكيل)₃ سيليل إيثيل؛

20 . مجموعة $-SO_2-NR_9R_{10}$ ،

. مجموعة فنيل مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من

الذرات أو المجموعات التالية: هالوجين، الكوكسي (C_{1-6})، سيانو، $NRCd$ ، $-CO-R_5$ ، -

$CO-NR_6R_7$ ، $CO-O-R_8$ أو مجموعة الكيل (C_{1-6}) مستبدلة إختياريًا بواحد أو أكثر من

مجموعات هيدروكسيل أو $NRCd$ ؛

-3-

R_3 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C_{1-6})، مجموعة الكوكسي (C_{1-6}) أو ذرة

هالوجين؛

R_4 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C_{1-4})، مجموعة الكوكسي (C_{1-4}) أو ذرة

فلور؛

R_5 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة فنيل أو مجموعة الكيل (C_{1-4})؛

5

R_6 و R_7 ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو

مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل، مع ذرة النيتروجين الحاملة لهما حلقة ذات 4- إلى 7-

أضلاع تتضمن ذرة مخلطة مختارة من N، O أو S؛

R_8 تمثل مجموعة الكيل (C_{1-6})؛

R_9 و R_{10} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل

10

(C_{1-6})؛

R_{11} و R_{12} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو

مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل، مع ذرة النيتروجين، حلقة ذات 4- إلى 7- أضلاع، تتضمن

ذرة مخلطة مختارة من N، O أو S؛

R_a و R_b ، تمثل على حدة، ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل مع ذرة

15

النيتروجين، حلقة ذات 4- إلى 7- أضلاع؛

باستثناء أنه في المركبات R^1 تمثل مجموعة مثيل أو R^2 تمثل ذرة كلور أو R^3 تمثل

مجموعة مثيل،

في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض.

باستثناء أنه في المركبات:

20

N- (3- كلورو -4- سيانو فنيل) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،

مثيل 3- ({{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات،

مثيل 2- ({{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات،

N- [2- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-

كربوكساميد،

25

-4-

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،

N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، و

5 N- [3- (ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،

المركبات النشطة في المركبات المذكورة أعلاه تكون معروفة من البراءة الدولية

رقم WO 2008/003856. وتم استبعاد المركبات N- [3- (ثالث فلورو ميثوكسي) فنييل] -6-

(ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد (المثال 76)، N- [3-

10 (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-

كربوكساميد (المثال 82) و N- [3- (ثالث فلورو ميثيل) فنييل] -6- (ثاني ميثيل أمينو)

إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد (المثال 83) المحددة في الصيغة العامة (I)

طبقاً للإختراع.

وبالإضافة، إلى ذلك تم استبعاد المركبات N- (3- كلورو -4- سيانو فنييل) إيميدازو

15 [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد (قاعدة البيانات المسجلة رقم 0-88-924038)، ميثيل

3- {{{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات (رقم 00-924031-

5)، ميثيل 2- {{{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات (رقم

8-15-924102) و N- [2- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-

كربوكساميد (رقم 8-86-924040)، أثبت أنه ليس له تأثير عقاقيري أو علاجي، المحددة

20 أيضاً في الصيغة المذكورة (I) طبقاً للإختراع.

قد تشمل المركبات ذات الصيغة (I) على واحد أو أكثر من ذرات الكربون الغير

ممتثلة. وبالتالي قد تتواجد في شكل إنانتيوميرات أو دياستيريوميزوميرات. وتعمل هذه

الانانتيوميرات (وهي أيزوميرات فراغية) لمركب له شكلين متضادين ضوئياً والدياستيريوميزوميرات

أيزوميرات، وأيضاً مخاليط منها، محتوية على المخاليط الراسيمية، على تكوين جزء من

25 الإختراع.

وقد تتواجد المركبات ذات الصيغة (I) في شكل قواعد أو أملاح مضافة لحمض. وتعمل تلك الأملاح المضافة على تكوين جزء من الاختراع.

وبصورة مميزة قد يتم تحضير هذه الأملاح بالأحماض المقبولة صيدلانياً، لكن تعمل أملاح الأحماض الأخرى التي تكون مفيدة، على سبيل المثال، لتنقية أو عزل المركبات ذات الصيغة (I) أيضاً على تكوين جزء من الاختراع.

وقد تكون المركبات ذات الصيغة العامة (I) في شكل هيدرات أو ذرات، بمعنى في شكل إرتباطات أو إتحادات مع واحد أو أكثر من جزيئات الماء أو مع مذيب. وتعمل تلك الهيدرات والتداويات أيضاً على تكوين جزء من الاختراع.

ضمن سياق الإختراع الحالي، تطبق المعاني التالية:

10 - ذرة هالوجين تعني ذرة فلور، كلور، بروم أو يود؛

- مجموعة الكيل تعني مجموعة أليفاتية مشبعة، خطية، متشعبة أو حلقية، مستبدلة اختياريًا بمجموعة الكيل خطية، متشعبة أو حلقية، وتحتوي الأمثلة التي قد تذكر على مجموعات مثيل، إثيل، بروبيل، أيزوبروبيل، بيوتيل، أيزوبيوتيل، ثلاثي-بيوتيل، بروبييل حلقي، بيوتيل حلقي، بنتيل حلقي، هكسيل حلقي، أو مثيل بروبييل حلقي، وما شابه ذلك؛

15 - مجموعة الكينيل تعني مجموعة أليفاتية أحادية أو متعددة غير مشبعة خطية أو متفرعة، تشتمل، على سبيل المثال، واحد أو اثنين من إثيلين غير مشبع؛

- مجموعة الكوكسي تعني شق -O- الكيل فيه مجموعة الألكيل كما عرف سابقاً،

- مجموعة الكاينيل تعني مجموعة أليفاتية أحادية أو متعددة، خطية أو متفرعة،

تشتمل، على سبيل المثال، واحد أو اثنين من إثيلين غير مشبع؛

20 وطبقاً لسمة أخرى من الإختراع، يكون موضوع الإختراع الحالي مركبات الصيغة

(I) التي فيها X و R₁ إلى R₄ تكون كما عرفت سابقاً، والتي تكون معروفة على الأقل واحدة من المجموعة R₁، R₂، R₃ أو R₄ باستثناء ذرة هيدروجين، في شكل حمض قاعدي أو ملح إضافة،

باستثناء المركبات حيث R₁ تمثل مجموعة مثيل أو R₂ تمثل ذرة كلور أو R₃ تمثل

25 مجموعة مثيل،

-6-

فيما عدا المركبات:

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

بيريدين -2- كربوكساميد،

N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنيل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

5 بيريدين -2- كربوكساميد، و

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل] -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

بيريدين -2- كربوكساميد،

وطبقاً لسمة أخرى من الاختراع، يكون موضوع الاختراع الحالي مركبات الصيغة

(I) التي فيها X و R₁ إلى R₄ تكون كما عرفت سابقاً، والتي تكون معروفة على الأقل واحدة10 من المجموعة R₁، R₂، R₃ أو R₄ باستثناء ذرة هيدروجين، في شكل حمض قاعدي أو ملح

إضافة،

باستثناء المركبات حيث R₁ تمثل مجموعة ميثيل أو R₂ تمثل ذرة كلور أو R₃ تمثل

مجموعة ميثيل،

فيما عدا المركبات التي لها R₂ تمثل مجموعة N- ثاني ميثيل و X تمثل:

15 - مجموعة فنيل مستبدلة بمجموعة ميثوكسي، مستبدلة بنفسها باتنين أو ثلاثة ذرات

فلور، أو

- مجموعة فنيل مستبدلة بمجموعة ميثيل، مستبدلة بنفسها بثلاث ذرات فلور.

وطبقاً لسمة أخرى من الاختراع، يكون موضوع الاختراع الحالي مركبات الصيغة

(I) التي فيها:

20 X مجموعة فنيل مستبدلة بسيانو، ألكوكسي كربونيل (C₁-C₆) أو ألكوكسي (C₁-C₆)

مستبدلة بهالوجينات متعددة، وتكون مجموعة الفنيل مستبدلة إختيارياً مرة أخرى بهالوجين؛

R₂ تمثل مجموعة -NR₁₁R₁₂ أو مجموعة فنيل مستبدلة إختيارياً بمجموعة الألكيل(C₁-C₆)، مستبدلة بنفسها بمجموعة هيدروكسيل؛R₁، R₃ و R₄ تمثل ذرة هيدروجين؛

8

-7-

R_{11} و R_{12} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل مجموعة الكيل

(C₁₋₆)؛

في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض،

باستثناء المركبات حيث R_1 تمثل مجموعة مثيل أو R_2 تمثل ذرة كلور أو R_3 تمثل

5 مجموعة مثيل،

فيما عدا المركبات:

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

بيريدين -2- كربوكساميد، و

N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

10 بيريدين -2- كربوكساميد.

طبقاً لسمة أخرى من الاختراع، يكون موضوع الاختراع الحالي مجموعة ثانية

لمركبات الصيغة (I) والتي فيها:

X تمثل مجموعة فنييل مستبدلة بسيانو، CO_2Me أو $OCHF_2$ ومستبدل اختياريًا مرة

أخرى بذرة فلورين؛

15 R_1 ، R_3 و R_4 تمثل ذرة هيدروجين؛

R^2 تمثل مجموعة N- ثاني مثيل أو مجموعة فنييل مستبدلة بمجموعة هيدروكسي

مثيل؛

في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض،

فيما عدا N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1،

20 a-2] بيريدين -2- كربوكساميد.

وبشكل خاص قد تكون المركبات التالية، من بين المركبات من الصيغة (I) التي هي

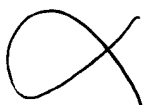
موضوع الاختراع:

• N- (3- سيانو -5- فلورو فنييل) -6- [3- (هيدروكسي مثيل) فنييل] إيميدازو [1، 2-

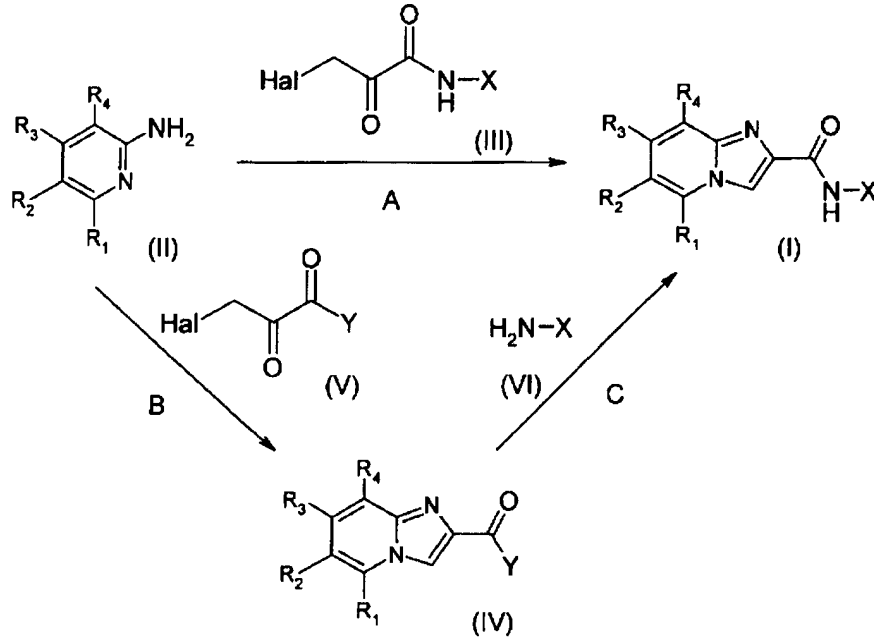
a] بيريدين -2- كربوكساميد،

-8-

- N- (3- سيانو فنيل) -6- (ثاني مئيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - مئيل 3- (6- ثاني مئيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل [كربونيل أمينو] بنزوات،
 - 5 • N- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنيل] -6- [3- (هيدروكسي مئيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - N- (3- سيانو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي مئيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - 10 • N- (4- سيانو -2- فلورو فنيل) -6- (ثاني مئيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - N- (2- سيانو -3- فلورو فنيل) -6- (ثاني مئيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - N- (2- سيانو -3- فلورو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي مئيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 - 15 • N- (3- سيانو -5- فلورو فنيل) -6- (ثاني مئيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، وأملاح إضافة منها مع حمض.
- فيما يتعلق بالاختراع، يمكن تحضير مركبات الصيغة العامة (I) بإتباع العملية الممثلة في المخطط العام 1 التالي:



مخطط 1



ونجد أن المسار التخليقي الأول يشتمل، وفقاً للطرق المعروفة لذوى الخبرة فى المجال، على تحضير 2- أمينو بيريدينات لها الصيغة (II)، وفي شكل حلقة إيميدازو [1، 2- a] بيريدين بواسطة تكثيف مشتق من 2- أكسو-N- أريل بروبيوناميد (III) الذى فيه Hal تمثل ذرة كلور، بروم أو يود و X تكون كما ذكر سابقاً، بما يناظر الطرق الموصوفة بواسطة

J-J. Bourguignon et al. in Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) and by J.G. Lombardino in J. Org. Chem., 30, 2403 (1965),

10 على سبيل المثال. وقد يتم الحصول على مشتقات الهالو من 2- أوكسو-N- أريل مخلط بروبيوناميد (III)، على سبيل المثال، وفقاً للطرق الموصوفة

R. Kluger et al. in J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

ويشتمل المسار التخليقي الثانى B و C على إزدواج الإيميدازوبيريدين 2- حمض كربوكسليك أو مشتق منه له الصيغة (VI)، التى فيها Y تمثل هيدروكسيل، هالوجين أو الكوكسى (C₁-C₆)، مع أريل أمين X-NH₂ له الصيغة (VI)، التى فيها X تعرف كما سبق،

وفقاً للطرق المعروفة لذوى الخبرة فى المجال. وبالتالي، قد يحول الحمض من قبل إلى مشتق متفاعل منه مثل هاليد حمض، أنهيدريد، أنهيدريد مخلط أو إستر نشط، ويتفاعل بعد ذلك مع الأمين (VI) فى وجود قاعدة مثل ثانى أيزو بروبييل إيثيل أمين، ثالث إيثيل أمين أو بيريدين، فى مذيب خامل مثل THF، DMF، أو ثانى كلورو ميثان. وقد يشكل الإزدواج أيضاً فى وجود عامل إزدواج مثل CDI، EDCI، HATU أو HBTU تحت نفس الظروف بدون عزل وسط التفاعل. وعلى نحو بديل، قد يتم تفاعل الأمين (VI) مع إستر حمض له الصيغة (VI) فى وجود حفاز مثل ثالث ميثيل ألومينيوم، وفقاً لطريقة

Weinreb, S. et al. (Tet. Lett. (1977), 18, 4171(1977))

أو زيركونيوم ثلاثى بيوتوكسيد. وقد يتم الحصول على الإيميدازوبيريدين-2- حمض كربوكسيلي ومشتقات منه ذات الصيغة (IV) بالتكثيف 2- أمينو بيريدينات مناسبة مع 3- هالو 2- أوكسو حمض بروبيونيك إستر طبقاً للطريقة الموصوفة بواسطة

J.G. Lombardino in J. Org. Chem., 30(7), 2403 (1965),

وتبع ذلك بإزالة الأستر للحمض وتم التحويل المناسب للحمض إلى مشتق منه.

وقد تعرض النواتج ذات الصيغة (I) وبوادنها ذات الصيغة (II) أو (IV)، لو طلب ولو ضرورى، للحصول على نواتج لها الصيغة (I) أو يراد تحويلها إلى نواتج أخرى لها الصيغة (I)، إلى واحدة أو أكثر من تفاعلات التحويل التالية، بأى ترتيب:

(أ) تفاعل للأسترة أو إضافة الأמיד لوظيفة حمض،

(ب) تفاعل لإضافة الأמיד لوظيفة أمين،

(ج) تفاعل للتحلل المائى لوظيفة إستر إلى وظيفة حمض،

(د) تفاعل لتحويل وظيفة مجموعة هيدروكسيل إلى وظيفة مجموعة الكوكسى،

(هـ) تفاعل لأكسدة مجموعة الكحول وظيفية لتعطي الأدهيد أو كيتون،

(و) تفاعل لتحويل الأدهيد إلى مجموعة كيتون وظيفية ليعطي مجموعة كحول وظيفية

بواسطة تخفيض أو بواسطة تفاعل مركب معدن عضوي، مثل مركب ماغنسيوم عضوي،

(ز) تفاعل لإختزال وظائف الأدهيد أو الكيتون لتعطي أوكسيم،

(ح) تفاعل لتحويل شق نيتريل لتعطي مجموعة الأدهيد وظيفية،

- ط) تفاعل لتحويل شق نيتريل لتعطي مجموعة كيتون وظيفية،
 5 (ي) تفاعل لأكسدة مجموعة ألكينيل إلى وظيفة ألدهيد أو كيتون،
 (ك) تفاعل لأفنة مجموعة الالدهيد أو الكيتون الوظيفية ليعطي مجموعة ألكينيل،
 (ل) تفاعل لهدرجة مجموعة هيدروكسي ألكيل لتعطي مجموعة ألكينيل،
 (م) تفاعل كلي أو جزئي لهدرجة مجموعة الألكينيل أو الألكينيل ليعطي مجموعة ألكينيل أو ألكيل،
 (ن) تفاعل لعامل مساعد مقترن بشق معدن عضوي، مثل شق بورون، قصدير أو سليكا، مع شق معالج الهالوجين لتخفيض استبدال ألكيل، ألكينيل، ألكينيل أو أريل.
 (س) تفاعل لاختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمينو أولية،
 10 (ع) تفاعل لتحويل مجموعة أمينية أولية أو ثانوية إلى مجموعة أمينية ثانوية أو ثلاثية عن طريق إضافة الأمين أو الألكلة الإختزالية،
 (ف) تفاعل لتحويل مجموعة الأمينو الأولية إلى مجموعة أميدين،
 (ص) تفاعل لأكسدة وظائف مجموعة ثيو إثير لتعطي مجموعة سلفوكسيد أو سلفون،
 (ق) تفاعل لحماية الوظائف المتفاعلة،
 15 (ر) تفاعل لإزالة المجموعات الواقية التي قد تولد بواسطة الوظائف المتفاعلة المحمية،
 (ش) تفاعل التشبع بالملح مع معدن أو حمض عضوي أو مع قاعدة، للحصول على الملح المناظر،
 (ت) تفاعل لإعادة ذوبان الأشكال الراسمية إلى إينانتيوميرات،
 وتكون النواتج المذكورة ذات الصيغة (T) الناتجة، لو مناسب، في أي صورة
 20 أيزوميرية محتملة: مخاليط راسمية، إينانتيوميرات ودياستريو أيزوميرات.
 وفي المخطط 1، تكون المركبات البادئة والكواشف، عند عدم وصف نموذج تحضيرها، متاحة تجارياً وتوصف في المراجع، أو أيضاً قد تحضر وفقاً للطرق التي توصف هنا أو التي تعرف لذوى الخبرة فى المجال.
 ونصف الأمثلة التالية تحضير المركبات المعينة وفقاً للإختراع. ولم تكن تلك الأمثلة
 25 محددة، بل تعمل فحسب على توضيح الإختراع الحالى. وتشير الأرقام للمركبات الموضحة

إلى ما هو معطى فى الجدول التالى، الذى يوضح التراكيب الكيميائية والخواص الفيزيائية لعدد من المركبات وفقاً للإختراع.

مثال 1: N- (3- سيانو -5- فلورو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي مثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد

5 أضيف بالتقطير محلول 2 مولار من ثالث مثيل ألومنيوم 253 ميكرو لتر فى تولوين إلى محلول، مبرد إلى صفر°م من 3- أمينو -5- فلورو بنزونيتريل 55 مجم فى 1 ملي تولوين، وبعد أن تعود درجة الحرارة إلى 20°م، يتبع بإضافة 100 مجم من إيثيل -6- [3- (هيدروكسي مثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكسيلات. سخن خليط التفاعل بالإرجاع لمدة 30 ساعة، ثم برد وخفف بالماء 2 ملي، حمض بـ 3 عياري حمض هيدروكلوريد واستخلص بأسيتات إيثيل 5 ملي ثم 5 ملي من ثاني كلورو ميثان. جففت الأطوار العضوية المتحدة تحت كبريتات صوديوم، رشح وركزت تحت ضغط منخفض. جمع الراسب، مع المادة الغير مذابة عند السطح، وغسلت على التوالي بمخاليط من إيثيل إثير، إيثيل إثير/ ثاني كلورو ميثان (1 / 1) وثاني كلورو ميثان/ ميثانول (1 / 99)، وميثانول ليعطى 63 مجم من N- (3- سيانو -5- فلورو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي مثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد فى شكل مادة صلبة بيضاء.

مثال 2: N- (3- سيانو فنيل) -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد

أضيف 3- أمينو بنزونيتريل 147 مجم، و 1- [مكرر (ثاني مثيل أمينو) مثيلين] -IH- 1، 2، 3- تريازولو [b 4، 5-] بيريدينيوم 1- أوكسيد هيكسافلورو فوسفات (HATU) 474 مجم، 1- هيدروكسي -7- أزابنزونيتريل (HOAt) 169 مجم و ثاني أيزوبروبيل إيثيل أمين 424 ميكرو لتر إلى محلول من 200 مجم من 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك فى 4 ملي من N، N- ثاني مثيل فورماميد. سخن خليط التفاعل إلى 50°م لمدة 48 ساعة، وخفف بالماء 3 ملي و محلول هيدروجين كربونات صوديوم مائي مشبع 5 ملي وقلب لمدة 30 دقيقة، ثم استخلص بأسيتات إيثيل. جففت الأطوار العضوية المجمعة بكبريتات صوديوم، رشحت وركزت تحت ضغط منخفض. نقي الراسب

بكروماتوجرافي على سিকা، تم إجراء الفصل بالتدرج من هيكسان، أسيتات إثيل وميثانول (من 3/37/60 إلى صفر / 85 / 15)، ليعطي 60 مجم من N- (3- سيانو فنيل) -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد.

مثال 3: مثيل 3- ((6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل) كربونيل} أمينو) بنزوات 5

أضيف 265 مجم من مثيل 3- أمينو بنزوات إلى معلق 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك 120 مجم، وضع تحت أرجون، و 224 مجم من 1- (3- ثاني مثيل أمينو بروبيل) -3- إثيل كربو ثاني إيميد هيدروكلوريد في 2 ملي من بيريدين لاماني. قلب خليط التفاعل عند 50°م لمدة 48 ساعة وركز إلى التجفيف تحت ضغط منخفض. أخذ الراسب في 5 ملي من كلوروفورم وغسل 2 ملي من الماء، جفف الطور العضوي بكبريتات ماغنسيوم وركز إلى الجفاف تحت ضغط منخفض. نقي الراسب بالكروماتوجرافي على سليكا، تم إجراء الفصل بالتدرج من هيكسان، أسيتات إثيل وميثانول (من 15 / 85 / صفر إلى صفر / 85 / 15)، ليعطي 105 مجم من مثيل 3- ((6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل) كربونيل} أمينو) بنزوات.

تستخدم المركبات الوسطية الموصوفة فيما يلي في تحضير مركبات الإختراع الحالي. 15

إثيل 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكسيلات

أضيفت بيروفات الإثيل 26.2 ملي إلى محلول من 19.05 جم من 5- ثاني مثيل أمينو بيريدين -2- أمين ((J. Chem. Soc. Perkin 1, 68 (1973)) في 380 ملي من ثاني ميثوكسي إيثان. قلب خليط التفاعل إلى 20°م لمدة 6 ساعات، ثم بعد إضافة 380 ملي من إيثانول، لمدة 20 ساعة بالإرتجاع و، في النهاية، بعد التبريد، ركز تحت ضغط منخفض، أخذت المادة الصلبة على مرتين في 350 ملي من إثيل إثير بالإرتجاع ورشحت حتى التسخين، ثم على مرتين في إثيل أسيتات 350 مجم بالإرتجاع ورشح حتى التسخين، لتعطي 39.66 جم من مادة خام من 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكسيلات هيدروبروميد. أخذ هذا الملح في 800 ملي من الماء وعولج بكربونات صوديوم صلب، وقلب بشدة، حتى يصل إلى أس هيدروجيني 8-9. استخلص الطور المائي ثلاث مرات بـ 25

-14-

500 ملي من ثاني كلورو ميثان وجففت الأطوار العضوية المجمعة تحت كبريتات ماغنسيوم، ورشحت وركزت حتى الجفاف. نقي الراسب بكروماتوجرافي ومضي على سليكاجيل، تم إجراء الفصل بمخاليط من هيكسان وأسيتات إثيل (من 1/5 إلى 1/1)، ليعطي 16.7 جم من إثيل 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- كربوكسيلات في شكل زيت أخضر اللون.

¹H NMR spectrum (d₆-DMSO, □ in ppm): 8.35 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.2, 1H), 7.45 (d, J = 10, 1H), 7.34 (dd, J = 2.4, 10, 1H), 4.27 (q, J = 7.1, 2H), 2.84 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.1, 3H).

6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- حمض كربوكسيليك

أضيف 107 ملي من 2 عياري محلول هيدروكسيد ليثيوم مائي عند درجة صفر°م إلى معلق من 16.7 جم من إثيل 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- كربوكسيلات في خليط من 220 ملي من رابع هيدروفيوران و 9.5 ملي من ميثانول. وبعد ذلك سخن الخليط إلى 20°م وقلب لمدة 4 ساعات. أضيف بالتقطير حمض هيدروكلوريك 2 عياري إلى خليط التفاعل، برد إلى درجة صفر°م، حتى وصل إلى أس هيدروجيني 4-5. رشح الراسب وغسل مرتين بإثيل إثير 50 ملي ليعطي 14.8 جم من 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- حمض كربوكسيليك في شكل مادة صلبة صفراء.

¹H NMR spectrum (d₆-DMSO, □ in ppm): 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2, 1H), 7.88 (dd, J = 2.4, 10, 1H), 7.75 (d, J = 10, 1H), 2.96 (s, 6H),

(1 حمض غير مرشي تماماً)

إثيل 6- [3- (هيدروكسي مثيل) فنييل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- كربوكسيلات

أضيف خليط من طولوين والماء (1/5)، مزال منه الغاز مبدئياً، تحت جز أرجون، إلى خليط من 25 جم من إثيل 6- برومو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 2- كربوكسيلات، و 13 جم من 3- (هيدروكسي مثيل) حمض فنييل بورونيك، 5 جم من 2- (ثاني هكسيل حلقي فوسفينو) ثاني فنييل، 1.6 جم من أسيتات بالاديوم و 19 جم من فوسفات بوتاسيوم. قلب خليط التفاعل عند 80°م لمدة 16 ساعة وبرد وخفف بالماء. وبعد الاستخلاص مرتين بثاني

كلورو ميثان 200 ملي، جففت الأطوار العضوية بكيريتات صوديوم، رشح وركز إلى الجفاف. نقي المتبقي بكماتوجرافي على عمود سليكا، تم إجراء الفصل بمخاليط من أسيتات إيثيل وميثانول (من 100/ صفر إلى 4/96)، ليعطي إيثيل 6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكسيلات في شكل صلب أصفر فاتح.

¹H NMR spectrum (d₆-DMSO, □ in ppm): 8.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.7, 1H), 7.48 (t, J = 7.6, 1H), 7.39 (d, J = 7.5, 1H), 5.29 (t, J = 5.7, 1H), 4.61 (d, 5.66, 2H), 4.32 (q, J = 7.1, 2H), 1.34 (t, J = 7.1, 3H).

6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك
أضيف 90 ملي من محلول هيدروكسيد الليثيوم مائي إلى معلق من إيثيل 6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكسيلات 17.9 جم في خليط من 180 ملي من رابع هيدروفيوران و 9 ملي من ميثانول. قلب خليط التفاعل بعد ذلك عند 20°م لمدة 30 دقيقة. وأضيف حمض هيدروكلوريد 2 عياري بالتقطير إلى خليط التفاعل، برد إلى درجة صفر°م، حتى وصل الأس الهيدروجيني إلى 4-5. رشح الراسب وغسل مرتين بـ 50 ملي من إيثيل إثير ليعطي 15.3 جم من 6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك في شكل صلب أبيض.

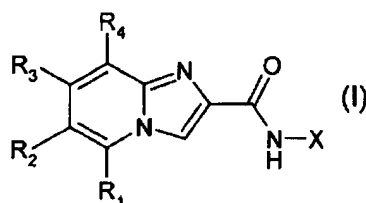
¹H NMR spectrum (d₆-DMSO, □ in ppm): 8.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.7, 1H), 7.48 (t, J = 7.6, 1H), 7.39 (d, J = 7.5, 1H), 5.7-4.8 (broad s, 1H), 4.60 (s, 2H),

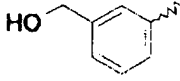
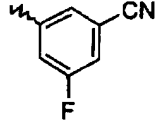
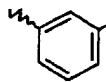
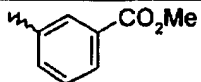
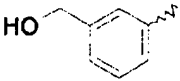
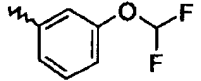
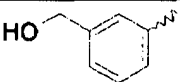
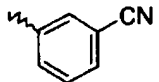
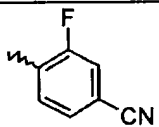
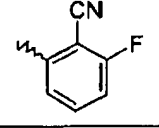
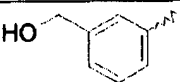
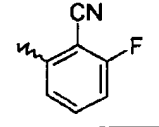
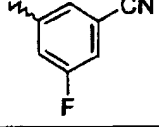
(1 حمض غير مرشي تماما)

وتوضح الجداول التالية التراكيب الكيميائية (جدول 1) والخصائص الطيفية (جدول 2)

لعدد من الأمثلة للمركبات وفقا للاختراع.

جدول 1



المثال	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
01	H		H	H	
02	H	~NMe ₂	H	H	
03	H	~NMe ₂	H	H	
04	H		H	H	
05	H		H	H	
06	H	~NMe ₂	H	H	
07	H	~NMe ₂	H	H	
08	H		H	H	
09	H	~NMe ₂	H	H	

جدول 2


المثال	الخصائص
--------	---------



المثال	الخصائص
01	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 4.61 (broad d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.29 (broad t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (broad d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), from 7.52 to 7.63 (m, 2H), 7.69 (broad s, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.21 (td, J = 1.5 and 11.5 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 387 [M+H] ⁺ .
02	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 2.87 (s, 6H), 7.36 (dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.60 (m, 3H), 7.89 (dd, J=2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.21 (dt, J=7.1 and 2.2 Hz, 1H), 8.33 - 8.41 (m, 2H), 10.56 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 304 [M-H] ⁻ , m/z 306 [M+H] ⁺ .
03	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 2.87 (s, 6H), 3.87 (s, 3 H), 7.36 (dd, J=10.0 and 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (dt, J=10.0 and 0.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J=8.0, 2.0 and 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.4 and 0.8 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J=8.0, 2.0 and 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.66 (t, J=2.0 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 339 [M+H] ⁺ .
04	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.0 and 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (broad d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (broad s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.79 (dd, J = 2.0 and 7.5 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 10.5 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 410 [M+H] ⁺ .



المثال	الخصائص
05	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.39 (broad d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), from 7.52 to 7.64 (m, 3H), 7.69 (broad s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 369 [M+H] ⁺ .
06	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 2.87 (s, 6H), 7.40 (dd, J=10.0 and 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dt, J=10.0 and 0.9 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=8.4, 2.0 and 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.4 and 0.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.9 and 2.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.47 (m, 2H) 9.92 (d, J=2.8 Hz, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
07	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 2.88 (s, 6H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (dd, J=10.0 and 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dt, J=10.0 and 0.9 Hz, 1H), 7.78 (td, J=8.5 and 6.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.42 (d, J=0.9 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
08	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.39 (broad d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (broad d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (broad s, 1H), from 7.74 to 7.89 (m, 4H), 8.61 (s, 1H), 9.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 387 [M+H] ⁺ .



المثال	الخصائص
09	¹ H NMR spectrum (d ₆ -DMSO, □ in ppm): 2.87 (s, 6H), 7.37 (dd, J=10.0 and 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 7.89 (dd, J=2.5 and 1.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J=11.8, 2.8 and 2.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.0 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H). Mass spectrum (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .

المركبات طبقاً للاختراع يجري عليها تجارب فارماكولوجية لتحديد تأثيراتها

الوسطية على NOT.

تقييم النشاط المعلمي على خلايا N2A

قيم نشاط المركبات وفقاً للاختراع على خط خلايا (N2A) المعبرة جينياً عن مستقبل

5 Nurr1 الفأري والمحول إليها بشكل ثابت عنصر الإستجابة للربط NOT (NBRE) المزوج

مع جين مستقبل الليوسيفراز. كانت قيم EC₅₀ بين 0.01 و 1000 نانومولار. أجريت

الاختبارات وفقاً للعملية الموصوفة فيما يلي.

نحصل على خط خلية Neuro-2A من مصدر تجاري متعارف عليه (ATCC).

ونحصل على مستعمرة Neuro-2A عن طريق ورم تلقائي ناشئ عن سلالة فئران ألبينو A

10 بواسطة R.J Klebe et al. هذا الخط Neuro-2A يحول إليه إذا ليوسيفراز 8NBRE بشكل

ثابت. وزرعت خلايا N2A-8NBRE حتى نقطة الاحتشاد في قوارير للزراعة سعتها 75

سم² محتوي على DMEM المزود بـ 10% مصلى جنين العجل، 4.5 جم/لتر جلوكوز و

0.4 مجم/لتر من الجنتيسين. بعد الزراعة لمدة إسبوع، عولجت الخلايا بـ 0.25%

تربسين لمدة 30 ثانية ثم يعاد تعليقها في DMEM بدون فينول أحمر. محتوى على 4.5 جم/

15 لتر من الجلوكوز و 10% مصلى منزوع الدهن من Hyclone. ووضعت في أطباق بيضاء

ذات قاعدة شفافة بها 96 نقرة. ووضعت الخلايا بمعدل 60.000 لكل نقرة في 75 ميكرو لتر

لمدة 24 ساعة قبل إضافة المنتجات. وتوضع المنتجات في 25 ميكرو لتر وتحضن لمدة 24

ساعة أخرى. في يوم القياس يضاف حجم مكافئ (100 ميكرو لتر) من Steadylite لكل نقرة.

ثم تترك النقر لمدة 30 دقيقة للحصول على التحلل التام للخلايا وعلى أقصى إنتاج للإشارة.

ثم قيست الاطباق في عداد وميضي للاطباق الدقيقة، بعد غلقها بإحكام بشريط لاصق. تم تحضير المنتجات على هيئة محلول تخزين 10-2 مولار، ثم خففت في 100% DMSO. وتم تخفيف كل تركيز من المنتج مسبقاً في وسط الزراعة قبل التحضين مع الخلايا المحتوية إذا على 0.625% من DMSO نهائياً.

5 على سبيل المثال، أعطي المركبات أرقام 5 و 8 لتعطي قيمة EC_{50} من 27 نانومولار و 0.4 نانومولار على التوالي.

لوحظ إذا أن المركبات وفقاً للاختراع لها تأثير معدل على NOT. قد تستخدم تلك المركبات طبقاً للاختراع لتحضير الأدوية العلاجية لتطبيقها في العلاج أو الوقاية من الأمراض التي تتضمن على مستقبلات NOT.

10 لذلك، وفقاً لأحد مظاهره، يتعلق موضوع الاختراع بدواء متضمن لمركب مختار من مركبات الصيغة (I) أو ملح إضافه منه مع حامض مقبول صيدلياً.

طبقاً لسمة واحدة من الاختراع، يتعلق موضوع الاختراع بأدوية تشتمل مركب مختار من مركبات الصيغة (I) كما عرف سابقاً. وأيضاً N- (3-كلورو -4-سيانو فنييل) إيميدازو [1، 2-a] بيريدين -2- كربوكساميد، مثيل 3- (إيميدازو [1، 2-a] بيريدين -2-يل) كربونيل {أمينو} بنزوات، مثيل 2- (إيميدازو [1، 2-a] بيريدين -2-يل) كربونيل {أمينو} بنزوات و N- (2- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل) إيميدازو [1، 2-a] بيريدين -2- كربوكساميد، وأملاح الإضافة من هذه المركبات مع حمض مقبول صيدلياً.

وتلك الأدوية تجد إستخدامها العلاجي بشكل خاص في علاج ومنع الأمراض التنكسية العصبية، على سبيل المثال داء الشلل الرعاش، داء الزهايمر، إعتلال تراكم بروتين تاو (مثل شلل متطور فوق النواة، العته الجبهي الصدغي، تنكس قشري قاعدي، داء بيك)،

20 إصابة المخ، على سبيل المثال قلة الدموية وإصابة الجمجمة والصرع، أمراض نفسية على سبيل المثال الفصام، الاكتئاب، الاعتمادية على المواد، وإضطراب فرط النشاط وقصور الانتباه، أمراض إنتهاية للجهاز العصبي المركزي، على سبيل المثال التصلب المتعدد، إتهاب الدماغ، إتهاب نقي العظام، وإتهاب الدماغ والنخاع وأمراض إنتهاية أخرى، على سبيل المثال إعتلالات وعائية، تصلب عصيدي، إتهابات المفاصل، الفصال، إتهاب

-21-

المفاصل الروماتويدي، التهاب مفاصل العظام، داء كرون، التهاب الأمعاء التقرحية، أمراض التهابية حساسية مثل الربو، داء ذاتي المناعة، على سبيل المثال الداء السكري من النوع الأول، الذئبة الجلدية، تصلب الجلد، متلازمة غيليان بارية، داء أديسون وأمراض أخرى تسببها المناعة، مسامية العظام، السرطانات.

5

لذلك، يوجه الاختراع الحالي إلى مركب مختار من مركب الصيغة (I) كما عرف بأعلى، وأيضاً N- (3- كلورو -4- سيانو فنييل) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، مثيل 3- ({{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات، مثيل 2- ({{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات و N- [2- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، وأملاح الإضافة من هذه المركبات مع حمض مقبول صيدلياً، لعلاج واحد من الأمراض أو الاضطرابات المذكورة سابقاً.

10

ووفقاً لسمة أخرى من سماته، يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مركب مختار من مركبات مذكورة سابقاً لتحضير دواء يقصد منه علاج الأمراض أو الاضطرابات المذكورة سابقاً.

15

يمكن أيضاً استخدام هذه المركبات كعلاج متحد مع طعام و/ أو مزروعات الخلايا الجذعية.

وفقاً لمظهر آخر من مظاهره، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلية متضمنة، كعنصر فعال، مركب مختار من المجموعة المركبات المعرفة مسبقاً. تلك التركيبات الصيدلية تحتوي على جرعة فعالة من على الأقل مركب واحد مختار من مجموعة المركبات المعرفة مسبقاً، أو ملح المركب المذكور المقبول صيدلياً، وأيضاً سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلياً.

20

يتم إختيار السواغات المذكورة، وفقاً للشكل الصيدلي ولطريقة تناول، من السواغات المعتادة المتعارف عليها لذوي الخبرة في المجال.

في التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي للتناول الفموي، تحت اللسان، تحت الجلد، العضل، الوريد، ظاهرياً، موضعياً، داخل القصبة الهوائية، داخل الأنف، عبر الجلد أو الشرج، فيمكن تناول العنصر الفعال للصبغة (I) السابقة، أو أملاحها في هيئة تناول فردية، على هيئة خليط مع سواغات قياسية، وذلك للبشر والحيوانات للوقاية من أو لعلاج الأمراض والإضطرابات السابقة. 5

وهيئات التناول الموحدة الملائمة تشمل أشكال فموية مثل أقراص، كبسولات جيلاتينية رخوة أو صلبة، مساحيق، حبيبات ومحاليل فموية أو معلقات، أشكال للتناول تحت اللسان، عبر تجويف الفم، داخل القصبة، داخل العين، داخل الأنف، أو بالإستنشاق، أشكال للتناول الموضعي، عبر الجلد، تحت الجلد، داخل العضل أو الوريد، أشكال للتناول عبر الشرج ومرزعات. للاستخدام الموضعي، يمكن إستخدام المركبات وفقاً للاختراع على هيئة كريمات، جيل، مراهم أو لوسيونات. 10

على سبيل المثال، يمكن أن يتضمن شكل التناول الموحد للمركب وفقاً للاستخدام على هيئة قرص، المكونات التالية:

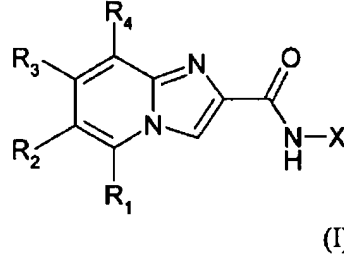
50.0 مجم	المركب وفقاً للاختراع
223.75 مجم	مانيتول
6.0 مجم	كروسكرميلوز صوديوم
15.0 مجم	نشا ذرة
2.25 مجم	هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز
3.0 مجم	ستيرات الماغنسيوم

هناك حالات خاصة تكون بها الجرعات الأعلى أو الأقل أكثر ملائمة، مثل تلك الجرعات لا تخرج عن سياق الاختراع. وفقاً للاستخدام المعتاد، يتم تحديد الجرعة الملائمة لكل مريض بواسطة الطبيب وفقاً لطريقة التناول ووزن وإستجابة المريض المذكور. 15

الإختراع الحالي، طبقاً لسماته الأخرى، يتعلق أيضاً بطريقة للعلاج كما اشير إليه سابقاً في علم الأمراض والذي يمثل الإدارة الاساسية، للمريض، جرعة فعالة من مركب طبقاً للإختراع أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلياً.

عناصر الحماية

1- مركب له الصيغة (I):



5 التي فيها :

X تمثل مجموعة فنيل مستبدلة بسيانو، ألكوكسي كربونيل (C₁₋₆)، ألكوكسي (C₁₋₆)، مستبدل بواحد أو أكثر من هالوجينات أو ألكيل (C₁₋₆) مستبدل بواحد أو أكثر من هالوجينات، وتكون مجموعة الفنيل مستبدلة إختيارياً مرة ثانية بهالوجين؛

R₁ تمثل ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة الكوكسي (C₁₋₆)، مجموعة الكيل

10 (C₁₋₆) أو مجموعة NR_cR_d؛ ومن الممكن أن تكون مجموعات الألكيل والألكوكسي مستبدلة بواحد أو أكثر من ذرات الهالوجين، مجموعة هيدروكسيل، أمينو، أو مجموعة الكوكسي (C₁₋₆)؛

R₂ تمثل أحد المجموعات التالية:

. ذرة هيدروجين،

15 . مجموعة الكيل (C₁₋₆) مستبدلة إختيارياً بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من هيدروكسيل، هالوجين، أمينو، مجموعة NraRb، مجموعة ألكوكسي (C₁₋₆) أو مجموعة فنيل،

. مجموعة الكوكسي (C₁₋₆) مستبدلة إختيارياً بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من هيدروكسيل، هالوجين، أمينو أو مجموعة NraRb،

20 . مجموعة الكنيل (C₂₋₆)،

. مجموعة الكينيل (C₂₋₆)،

- مجموعة $-CO-R_5$ ،
- مجموعة $-CO-NR_6R_7$ ،
- مجموعة $-CO-O-R_8$ ،
- مجموعة $-NR_9-CO-R_{10}$ ،
- مجموعة $-NR_{11}R_{12}$ 5
- مجموعة $-N=CH-NRaRb$ ،
- ذرة هالوجين،
- مجموعة سيانو، نيترو، هيدروكسي إيمينو الكيل أو الكوكسي إيمينو الكيل،
- مجموعة الكيل ثيو (C_{1-6}) ،
- مجموعة الكيل سلفينيل (C_{1-6}) 10
- مجموعة الكيل سلفونيل (C_{1-6}) ،
- مجموعة $((C_{1-6})$ الكيل) $_3$ سيليل إثنيل؛
- مجموعة $-SO_2-NR_9R_{10}$ ،
- مجموعة فنيل مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المجموعات المختارة على حدة من
- الذرات أو المجموعات التالية: هالوجين، الكوكسي (C_{1-6}) ، سيانو، $-NRcRd$ ، $-CO-R_5$ ، - 15
- $-CO-O-R_8$ ، $CO-NR_6R_7$ أو مجموعة الكيل (C_{1-6}) مستبدلة إختياريًا بواحد أو أكثر من
- مجموعات هيدروكسيل أو $-NRcRd$ ؛
- R_3 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C_{1-6}) ، مجموعة الكوكسي (C_{1-6}) أو ذرة هالوجين؛
- R_4 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة الكيل (C_{1-4}) ، مجموعة الكوكسي (C_{1-4}) أو ذرة 20
- فلور؛
- R_5 تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة فنيل أو مجموعة الكيل (C_{1-4}) ؛
- R_6 و R_7 ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو
- مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل، مع ذرة النيتروجين الحاملة لهما حلقة ذات 4- إلى 7-
- أضلاع تتضمن ذرة مخططة مختارة من N، O أو S؛ 25

- R_8 تمثل مجموعة الكيل (C_{1-6}) ؛
- R_9 و R_{10} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C_{1-6}) ؛
- R_{11} و R_{12} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل ذرة هيدروجين أو
- 5 مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل، مع ذرة النيتروجين، حلقة ذات 4- إلى 7- أضلاع، تتضمن ذرة مخططة مختارة من N، O أو S؛
- R_a و R_b ، تمثل على حدة، ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C_{1-6}) أو تشكل مع ذرة النيتروجين، حلقة ذات 4- إلى 7- أضلاع؛
- 10 باستثناء أنه في المركبات R^1 تمثل مجموعة مثيل أو R^2 تمثل ذرة كلور أو R^3 تمثل مجموعة مثيل،
- في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض،
 باستثناء أنه في المركبات:
- N- (3- كلورو -4- سيانو فنيل) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 مثيل 3- ([إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل] كربونيل {أمينو} بنزوات،
 15 مثيل 2- ([إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل] كربونيل {أمينو} بنزوات،
 N- [2- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-
 كربوكساميد،
 N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 20 N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنيل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، و
 N- [3- (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-
 كربوكساميد.

-26-

2- مركب له الصيغة (I) طبقاً للعنصر 1، يتميز بأن X و R_1 إلى R_4 تكون كما عرفت سابقاً، والتي تكون معروفة على الأقل واحدة من المجموعة R_1, R_2, R_3 أو R_4 باستثناء ذرة هيدروجين، في شكل حمض قاعدي أو ملح إضافة،

باستثناء المركبات حيث R_1 تمثل مجموعة مثيل أو R_2 تمثل ذرة كلور أو R_3 تمثل

5 مجموعة مثيل،

فيما عدا المركبات:

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

بيريدين -2- كربوكساميد،

N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a]

10 بيريدين -2- كربوكساميد، و

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل] -6- (ثاني مثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-

كربوكساميد

3- مركب له الصيغة (I) طبقاً للعنصر 1 و 2، يتميز بأن:

15 X مجموعة فنييل مستبدلة بسيانو، ألكوكسي كربونيل (C_1-C_6) أو ألكوكسي (C_1-C_6) مستبدلة

بهالوجينات متعددة، وتكون مجموعة الفنييل مستبدلة إختيارياً مرة أخرى بهالوجين؛

R_2 تمثل مجموعة $NR_{11}R_{12}$ أو مجموعة فنييل مستبدلة إختيارياً بمجموعة الكيل

(C_1-C_6)، مستبدلة بنفسها بمجموعة هيدروكسيل؛

R_1, R_3 و R_4 تمثل ذرة هيدروجين؛

20 R_{11} و R_{12} ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تمثل مجموعة الكيل

(C_1-6)؛

في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض،

باستثناء المركبات حيث R_1 تمثل مجموعة مثيل أو R_2 تمثل ذرة كلور أو R_3 تمثل

مجموعة مثيل،

25 فيما عدا المركبات:

-27-

N- [3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل امينو) ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، و
 N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل امينو) ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد.

5

4- مركب له الصيغة (I) طبقاً لأي واحد من العناصر السابقة، يتميز بأن:
 X تمثل مجموعة فنييل مستبدلة بسيانو، CO₂Me أو OCHF₂ ومستبدل اختياريًا مرة
 أخرى بنزرة فلورين؛

R₁، R₃ و R₄ تمثل نرة هيدروجين؛
 R² تمثل مجموعة N- ثاني ميثيل أو مجموعة فنييل مستبدلة بمجموعة هيدروكسي
 ميثيل؛

في شكل قاعدة أو ملح إضافة مع حمض،
 فيما عدا N- [3- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- (ثاني ميثيل امينو) ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد.

15

5- مركب طبقاً لأي واحد من العناصر السابقة، يتميز بأنه مختار من:
 • N- (3- سيانو -5- فلورو فنييل) -6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنييل] ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 • N- (3- سيانو فنييل) -6- (ثاني ميثيل امينو) ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،
 • ميثيل 3- ((6- (ثاني ميثيل امينو) ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل) كربونيل) امينو) بنزوات،
 • N- (ثاني فلورو ميثوكسي) فنييل] -6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنييل] ايميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد،

20

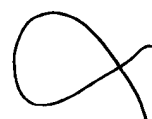
-28-

- N- (3- سيانو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين
-2- كربوكساميد،
- N- (4- سيانو -2- فلورو فنيل) -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين
-2- كربوكساميد،
- N- (2- سيانو -3- فلورو فنيل) -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين 5
-2- كربوكساميد،
- N- (2- سيانو -3- فلورو فنيل) -6- [3- (هيدروكسي ميثيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a]
بيريدين -2- كربوكساميد،
- N- (3- سيانو -5- فلورو فنيل) -6- (ثاني ميثيل أمينو) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2-
كربوكساميد. 10

6- مادة دوائية، تتميز بأنها تتضمن مركب مختار من المركبات من الصيغة (I) طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 5، وأيضاً N- (3- كلورو -4- سيانو فنيل) إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، ميثيل 3- {{{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات، ميثيل 2- {{{إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- يل} كربونيل} أمينو) بنزوات و N- ميثوكسي) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- كربوكساميد، وأملاح الإضافة من هذه المركبات مع حمض مقبول صيدلياً.

7- مادة دوائية، تتميز بأنها تتضمن مركب من المركبات من الصيغة (I) طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 5، أو ملح إضافة من هذه المركبات حمض مقبول صيدلياً. 20

8- تركيبة صيدلية، تتميز بأنها تتضمن مركب كما عرف طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية 6 و 7، وأيضاً واحد على الأقل من سواغ مقبول صيدلياً.



-29-

9- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 في لتحضير دواء لعلاج أو منع الأمراض التنكسية العصبية.

10- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع إصابة المخ والصرع. 5

11- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع الأمراض النفسية.

12- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع الأمراض الالتهابية.

10 13- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع مسامية العظام.

13- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7، لتحضير دواء لعلاج أو منع السرطانات.

14- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع دواء الشلل الرعاش، داء الزهايمر، إعتلالات تراكم بروتين تاو أو التصلب المتعدد. 15

15- إستخدام مركب كما عرف طبقاً لأي من واحد من العناصر 6 و 7 لتحضير دواء لعلاج أو منع الفصام، الإكتئاب، الاعتمادية على المواد وإضطراب فرط النشاط وقصور الإنتباه.

16- المركبات :

إثيل 6- ثاني مثيل أمينو إيميدازو [1، 2-a] بيريدين -2- كربوكسيلات

-30-

- 6- ثاني مئيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك
6- ثاني مئيل أمينو إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك
6- [3- (هيدروكسي مئيل) فنيل] إيميدازو [1، 2- a] بيريدين -2- حمض كربوكسيليك.
- 17- إستخدام المركبات وفقاً للعنصر 16 في التخليق لنواتج ذات الصيغة (I) لتحضير
5 الصيغة العامة (I) كما عرف في العنصر 1.

