بسم الله الرحمن الرحيم

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

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 ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

اكتيليون فارماسوتيكالز ال تي دي

Actelion Pharmaceuticals Ltd.

براءة اختراع رقم ٤٨٧٢

بتاريخ ١٤٣٧/٠٩/١٠هـ الموافق ٢٠١٦/٠٦/١٥ م

عن الاختراع المسمى/ مشتقات عطرية ثنائية مضادة للبكتريا

Antibacterial biaromatic derivatives

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

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. سامي بن علي السديس

مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٤٨٧٢
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٧/٠٩/١٠ هـ
الموافـــق: ٢٠١٦/٠٦/١٥ م

[12] براءة اختراع

[72] اســم المخــترع: كــرين ســيلفان، فريــدلي اســتريد، هوبشويرلين كريستيان، رودي جورج، زومبرون كورليا
[73] مالك البراءة: اكتيليون فارماسوتيكالز ال تى دي
عنوانه: جيربيستراسه ١٦ ، سى اتش – ٤١٢٣ الشويل ، سويسرا
جنسيته: سويسرية
[74] الوكيل: شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة

[21] رقم الطلب: ٥١٥٣٦١٢٦١
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٦/١٢/٢١ هـ
الموافق: ٢٠١٥/١٠/٠٤ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/٠٤/١٥ م

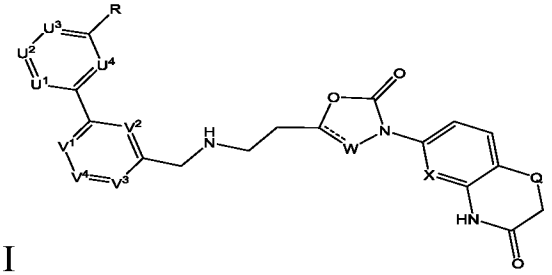
[86] رقم الطلب الدولي: PCT/IB2014/060724
[87] رقم النشر الدولي: WO/2014/170821
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٤/١٠/٢٣ م
[30] بيانات الأسبقية:
WO PCT/IB2013/053021 ٢٠١٣/٠٤/١٦م
[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
A61K 031/538 , C07D 413/014
[56] المراجع:

WO	٢٠٠٨١٢٦٠٢٤	٢٠٠٨/١٠/٢٣ م
WO	٢٠١٠٠١٥٩٨٥	٢٠١٠/٠٢/١١ م
WO	٢٠١٠٠٤١٢١٩	٢٠١٠/٠٤/١٥ م

اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: مشتقات عطرية ثنائية مضادة للبكتريا
Antibacterial biaromatic derivatives

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمركبات مضادة للبكتريا antibacterial compounds بالصيغة I



I

حيث: R ؛ U^1 ، U^2 ، U^3 ، U^4 ، V^1 ، V^2 ، V^3 ، V^4، R^1 ، R^2 ، R^3 ، R^4 ، R^5 ، R^6 ، R^7 ، W ، X ، Q كما هي محددة في المواصفة.

عدد عناصر الحماية (١٥)

مشتقات عطرية ثنائية مضادة للبكتريا

Antibacterial biaromatic derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات عطرية ثنائية مضادة للبكتريا antibacterial biaromatic derivatives، تركيبات صيدلانية pharmaceutical compositions تحتوي عليها واستخدامات تلك المركبات compounds في تصنيع أدوية medicaments لمعالجة إصابات بكتيرية bacterial infections. تكون تلك المركبات عبارة عن عوامل مضادة للميكروبات antimicrobial agents مفيدة فعّالة ضد مجموعة متنوعة من مسببات المرض pathogens البشرية والبيطرية بما في ذلك من بين أشياء أخرى بكتريا bacteria جرام الموجبة Gram-positive وجرام السالبة الهوائية وغير الهوائية anaerobic والمتفطرات .

قد أدى الاستخدام المكثف للمضادات الحيوية إلى ضغط تطوري انتقائي selective evolutionary pressure على الكائنات الدقيقة microorganisms لإنتاج آليات مقاومة resistance mechanisms بأساس وراثي genetically based. ويؤدي سلوك الدواء الحديث Modern medicine والاجتماعي والاقتصادي socio-economic إلى تفاقم مشكلة تطور المقاومة resistance development عن طريق تكوين حالات نمو growth situations بطيء للميكروبات المسببة للمرض pathogenic microbes، على سبيل المثال في المفاصل الصناعية artificial joints، عن طريق دعم خزانات مضيف طويلة الأمد long-term host reservoirs، على سبيل المثال في المرضى ذوي المناعة المتدنية immune-compromised patients.

في إعدادات المستشفيات، أصبح عدد زائد من سلالات Staphylococcus aureus strains، Enterobacteriacea ،.Enterococcus spp ،Streptococcus pneumoniae و Pseudomonas aeruginosa، مصادر رئيسية للعدوى infections، مقاوم لعقاقير متعددة multi-drug resistant وبالتالي تكون صعبة إن لم تكن مستحيلة المعالجة.

- S. aureus تكون مقاومة لـ β- لاكتامات β-lactams، كينولونات quinolones وحتى الآن لڤانكوميسين vancomycin؛

- S. pneumoniae أصبحت مقاومة لبنسيلين penicillin أو كينولون quinolone المضادات الحيوية وحتى للماكروليدات macrolides الجديدة؛

- Enteroccocci تكون مقاومة لكينولون وڤانكوميسين و β- لاكتام تكون المضادات الحيوية غير فعّالة inefficacious ضد تلك السلالات؛

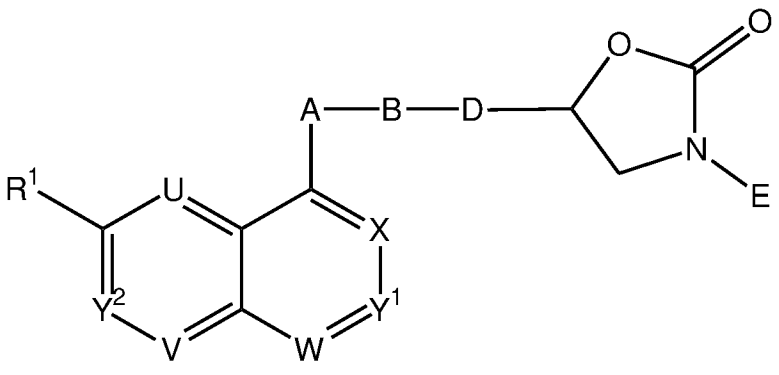
- Enterobacteriacea تكون مقاومة لسيفالوسبورين cephalosporin وكينولون؛

- P. aeruginosa تكون مقاومة لـ β- لاكتام وكينولون.

علاوة على ذلك، تكون إصابة سلالات جرام سالبة مقاومة للعقاقير المتعددة مثل Enterobacteriacae و Pseudomonas aeruginosa، عبارة عن كائنات حية organisms بزيادة مطردة وحديث النشوء مثل Acinetobacter spp. أو Clostridium difficile، حيث تم انتقاؤها أثناء العلاج therapy باستخدام المضادات الحيوية المستخدمة حالياً، وأصبحت مشكلة حقيقية في إعدادات المستشفيات. لذلك، توجد حاجة طبية عالية لعوامل مضادة للبكتريا جديدة حيث تتغلب على تلك للعصيات bacilli المقاومة للعقاقير المتعددة.

بالإضافة لذلك، يتم الاعتراف بالكائنات الدقيقة microorganisms التي تسبب عدوى مستمرة persistent infections بشكل زائد على هيئة عوامل مسبب causative agents أو عوامل مشتركة cofactors للأمراض المزمنة chronic diseases الشديدة مثل القرحة الهضمية peptic ulcers أو أمراض القلب heart diseases.

تصف براءة الاختراع الدولية رقم ١٢٦٠٢٤/٢٠٠٨ مركبات مضادة للبكتريا antibacterial compounds بالصيغة (A1)



(A1)

حيث

R1 هي هيدروجين hydrogen، هالوجين halogen، هيدروكسي hydroxy، ألكوكسي alkoxy أو سيانو cyano؛

Y1 و Y2 كل منها تمثل CH وواحدة أو اثنين من U، V، W و X تمثل N وكل الباقي منها تمثل CH أو، في حالة X، يمكن أن تمثل أيضاً CRa، و، في حالة W، يمكن أن تمثل أيضاً CRb، أو

كل من U، V، W، X، Y1 و Y2 تمثل CH أو كل من U، V، W، X و Y1 تمثل CH و Y2 تمثل N، أو أيضاً

واحدة، أو بشرط أن تكون R1 هي هيدروجين، اثنين من U، V، W، X، Y1 و Y2 تمثل CRc وكل الباقي منها تمثل CH؛

Ra تمثل هالوجين halogen؛

Rb تمثل ألكوكسي alkoxy، ألكوكسي كربونيل alkoxycarbonyl أو ألكوكسي ألكوكسي alkoxyalkoxy؛

Rc، كل مرة تظهر، بشكل مستقل تمثل هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي؛

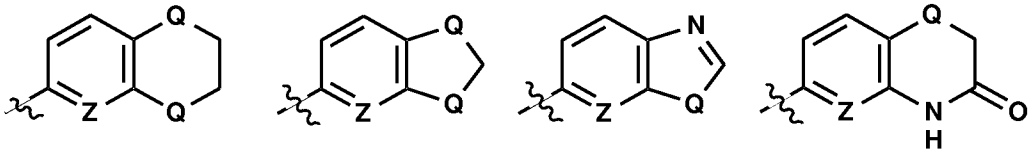
A–B–D يمكن أن تكون (بشكل ملحوظ) هي بحيث:

A هي CH2N(R7) وأي B هي CH2CH2، COCH2 أو CH2CH(OH) وD هي CH2 أو B هي CH2CH2 أو CH2CH(OH) وD هي CH(OH) أو CH(NH2)، أو

A هي CONH أو CH2O، B هي CH2CH2 وD هي CH2؛

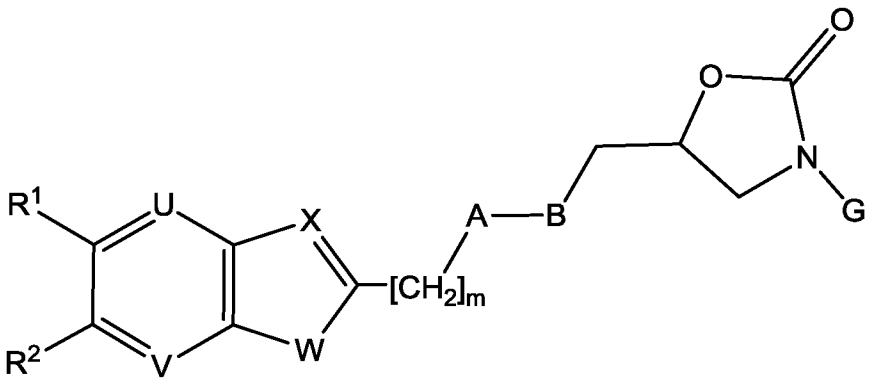
R7 هي هيدروجين أو (CH2)r-COOR7'، أو أيضاً R7 هي ألكيل حيث يمكن أن تكون بها استبدال مرة واحدة أو مرتين بواسطة مجموعات منتقاة بشكل مستقل من هيدروكسي، هالوجين، أمينو amino وداي ميثيل أمينو dimethylamino، r عبارة عن عدد صحيح من ١ إلى ٤ وR7' تكون عبارة عن هيدروجين أو ألكيل alkyl؛

E يمكن أن تكون (بشكل ملحوظ) عبارة عن أحد المجموعات التالية:



حيث Z هي CH أو N وQ هي O أو S.

تصف براءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١٢١٩/٢٠١٠ مركبات مضادة للبكتريا بالصيغة (A2)



(A2)

حيث

R1 تمثل هيدروجين، (C1-C4) ألكوكسي أو هالوجين؛

R2 تمثل هيدروجين أو (C1-C4) ألكوكسي؛

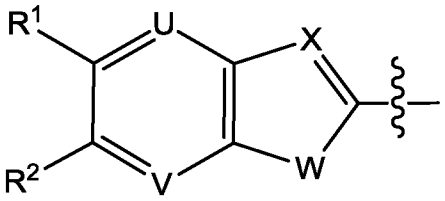
U تمثل N أو CH؛

V تمثل N أو CRb، حيث Rb هي هيدروجين أو هالوجين؛

W تمثل CH-*=CRa-، N-*=CH- أو S، حيث تشير النجوم إلى الرابطة التي ترتبط بذرة الكربون التي تصل V وW وحيث Ra تمثل هيدروجين أو هالوجين؛

X تمثل N أو CRc، حيث Rc هي هيدروجين، (C1-C4) ألكيل أو هالوجين؛

بشرط أن المجموعة بالصيغة (D)

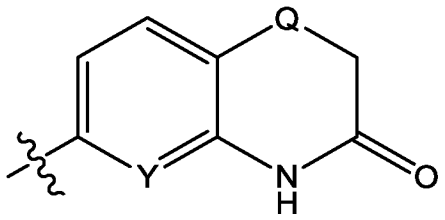


(D)

تحتوي على ما بين صفر وثلاث ذرات غير متجانسة heteroatoms، حيث تكون الذرات غير المتجانسة منتقاة بشكل مستقل من نيتروجين nitrogen و، في حالة W، الكبريت sulfur؛

m، A وB هي (بشكل ملحوظ) بحيث m تمثل ١، A تمثل #-NHCH2-، #-CH2NH-، #-NHCH2CH2-، -CH2NHCH2-، #-CH2CH2NH-، -NHCH2CH2NH-، #-CH2NHCH2CH2- أو بيبرازين -١، ٤- دايل piperazin-1,4-diyl، حيث تشير علامة الشباك hash إلى الرابطة bond التي ترتبط بـ B، وB تمثل رابطة؛ و

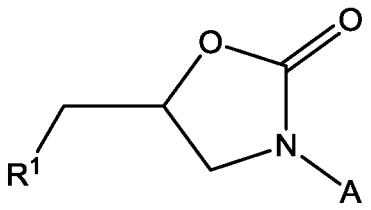
G تمثل (بشكل ملحوظ) مجموعة بالصيغة (G1)



(G1)

حيث Y تمثل CH أو N، وQ تمثل O أو S.

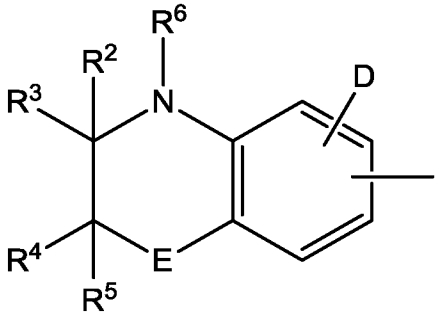
بالإضافة لذلك، تصف براءة الاختراع الدولية رقم ٣٧٦٤١/٩٩ مركبات مضادة للبكتريا بالصيغة (A3)



(A3)

حيث

A يمكن أن تمثل بشكل ملحوظ مجموعة بالصيغة



حيث

D، R4، R5 وR6 كل منها يمكن أن يمثل بشكل ملحوظ H؛

E يمكن أن تمثل بشكل ملحوظ O أو S؛ و

R2 وR3 يمكن أن تمثل بشكل ملحوظ سوياً مجموعة بالصيغة =O؛ و

R1 يمكن أن تمثل بشكل ملحوظ مجموعة بالصيغة –NR18R19 حيث R18 وR19 يمكن أن تكون بشكل ملحوظ بحيث R18 تمثل H وR19 تمثل مجموعة R20–(O=)–C حيث R20 يمكن أن تمثل بشكل ملحوظ مجموعة أريل aryl group بها ٦ إلى ١٠ ذرات كربون carbon atoms أو حلقة عطرية غير متجانسة heteroaromatic ring بما يصل إلى ٣ ذرات غير

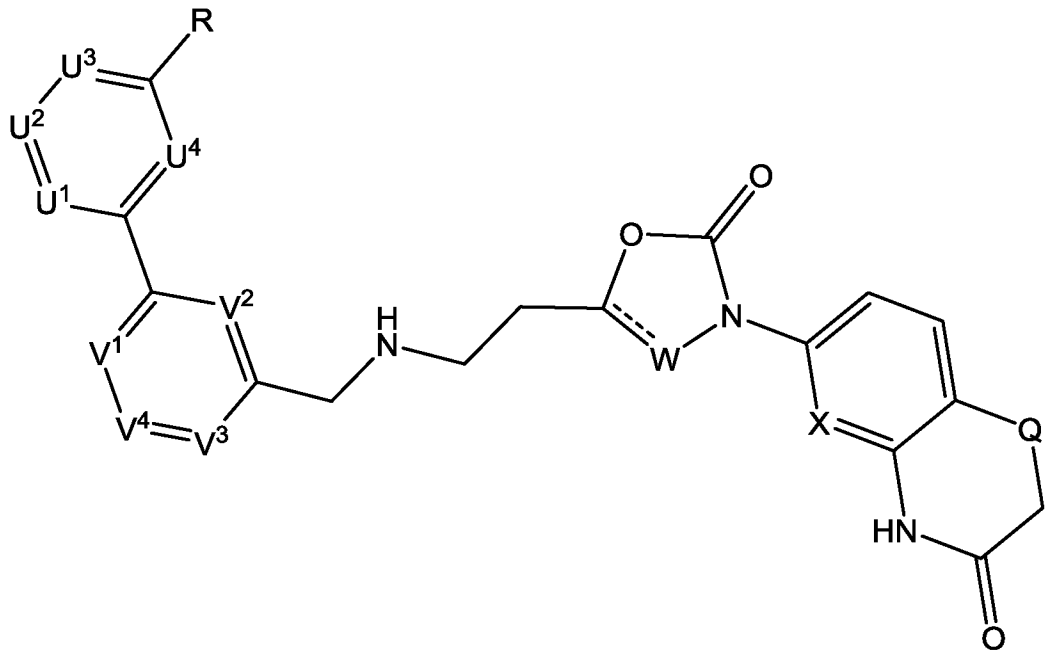
متجانسة منتقاة بشكل مستقل من S، N وO، حيث يمكن أن تكون أريل أو الحلقة العطرية غير المتجانسة بها استبدال اختياري نفسها بما يصل إلى اثنين من مجموعات الاستبدال substituents متطابقة أو مختلفة منتقى من هالوجين، سيانو، نيترو nitro، هيدروكسي أو فينيل phenyl

٥ **الوصف العام للاختراع**

يقدم الاختراع الحالي مشتقات عطرية ثنائية مضادة للبكتريا antibacterial biaromatic derivatives جديدة بناءً على باي فينيل biphenyl أو تتابع تنظيمي يشبه باي فينيل biphenyl–like motif عطري غير متجانس، بالتحديد المركبات بالصيغة I الموصوفة في هذه الوثيقة.

١٠ تم عرض التجسيدات المختلفة من الاختراع في هذه الوثيقة أدناه:

١) يتعلق الاختراع بمركبات بالصيغة I



I

حيث

R تمثل H، سيانو، (C1-C3) ألكوكسي alkoxy(C1-C3)، سيانو ميثوكسي cyanomethoxy، (C3-C6) سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy(C3-C6)، هيدروكسي (C2-C4) ألكوكسي hydroxy(C2-C4)alkoxy، (C1-C3) ألكوكسي -(C2-C3) ألكوكسي alkoxy(C2-C3)-alkoxy(C1-C3)، (C1-C4) ألكوكسي كربونيل -(C1-C4)alkoxycarbonyl، ٢- إيثوكسي -٢- أوكسو إيثوكسي 2-ethoxy-2-oxoethoxy، ٢-(ميثيل أمينو)-٢- أوكسو إيثوكسي 2-(methylamino)-2-oxoethoxy، (١- سيانو سيكلو بيوتيل) ميثوكسي (1-cyanocyclobutyl)methoxy، ٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل 3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl أو (٣، ٤-داي هيدروكسي سيكلو بنتيل) ميثوكسي (3,4-dihydroxycyclopentyl)methoxy؛

U1 تمثل N أو CR1، U2 تمثل N أو CR2، U3 تمثل N أو CR3 وU4 تمثل N أو CR4، يكون من المفهوم أن على الأكثر ثلاثة من U1، U2، U3 وU4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

V1 تمثل N أو CR5، V2 تمثل N أو CR6، V3 تمثل N أو CR7 وV4 تمثل N أو CH، يمكن أن يكون من المفهوم أن على الأكثر اثنين من V1، V2، V3 وV4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

R1 تمثل H، سيانو، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R2 تمثل H، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R3 تمثل H، سيانو، هيدروكسي، (C1-C3) ألكوكسي أو كربوكساميدو carboxamido؛

R4 تمثل H، سيانو، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R5 تمثل H، هيدروكسي أو هالوجين؛

R6 تمثل H، هيدروكسي أو هالوجين؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

وبالأملاح salts (بالتحديد أملاح مقبولة صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts) من مركبات بالصيغة I.

تقدم الفقرات التالية تعريفات للجزيئات الكيميائية chemical moieties المختلفة للمركبات وفقاً للاختراع ومن المقرر أن تنطبق بشكل منتظم خلال الوصف وعناصر الحماية بالكامل، ما لم يذكر تعريف بصورة أخرى مقدم بصورة أكثر شمولاً أو أكثر تركيزاً:

يشير التعبير "ألكيل alkyl"، مستخدم منفرداً أو في توليفة، إلى سلسلة مستقيمة أو متفرعة straight or branched chain من مجموعة ألكيل تتضمن من واحد إلى أربع ذرة كربون. يشير التعبير " (C1-Cx) ألكيل (C1-Cx)alkyl" (x تمثل عدد صحيح) إلى مجموعة ألكيل بسلسلة مستقيمة أو متفرعة تتضمن ١ إلى x ذرة كربون. على سبيل المثال، تحتوي مجموعة (C1-C3) ألكيل على من واحد إلى ثلاث ذرات كربون. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات الألكيل على ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبيل propyl، أيزو- بروبيل iso-propyl، n-بيوتيل n-butyl، أيزو- بيوتيل iso-butyl، sec- بيوتيل sec-butyl وتيرت- بيوتيل tert-butyl. ويفضل ميثيل وإيثيل. والأكثر تفضيلاً ميثيل.

يشير التعبير " ألكوكسي "، مستخدم منفرداً أو في توليفة، إلى سلسلة مستقيمة أو متفرعة من مجموعة ألكوكسي alkoxy group تتضمن من واحد إلى أربع ذرة كربون. يشير التعبير " (Cx-Cy) ألكوكسي (Cx-Cy)alkoxy" (x و y كل منها يمثل عدد صحيح) إلى مجموعة ألكوكسي كما هي محددة سابقاً تتضمن x إلى y ذرة كربون. على سبيل المثال، تحتوي مجموعة (C1-C3) ألكوكسي على من واحد إلى ثلاث ذرات كربون. تشتمل أمثلة نموذجية من مجموعات ألكوكسي،

على ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، n- بروبوكسي n-propoxy وأيزو- بروبوكسي iso-propoxy. من بينها يفضل ميثوكسي وإيثوكسي. والأكثر تفضيلاً ميثوكسي.

يشير التعبير "هيدروكسي ألكوكسي hydroxyalkoxy " إلى مجموعة ألكوكسي كما تم تعريفها مسبقاً حيث تحتوي من اثنين إلى أربع ذرات كربون وحيث تحمل واحدة من ذرات الكربون مجموعة هيدروكسي hydroxy group. يشير التعبير "هيدروكسي (Cx-Cy) ألكوكسي hydroxy(Cx-Cy)alkoxy" (x و y كل منهما عبارة عن عدد صحيح) إلى مجموعة هيدروكسي ألكوكسي hydroxyalkoxy group كما تم تعريفها سابقاً تحتوي على x إلى y ذرات كربون. على سبيل المثال، مجموعة هيدروكسي (C2-C4) ألكوكسي hydroxy(C2-C4)alkoxy تحتوي من اثنين إلى أربع ذرات كربون. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات هيدروكسي (C2-C4) ألكوكسي على ٢- هيدروكسي إيثوكسي 2-hydroxyethoxy، ٢- هيدروكسي بروبوكسي 2-hydroxypropoxy، ٣- هيدروكسي بروبوكسي 3-hydroxypropoxy و ٤- هيدروكسي بيوتوكسي 4-hydroxybutoxy. ويفضل ٣- هيدروكسي بروبوكسي و ٤- هيدروكسي بيوتوكسي.

يشير التعبير "ألكوكسي ألكوكسي alkoxyalkoxy" إلى مجموعة ألكوكسي من اثنين إلى أربع ذرات كربون كما تم تعريفها مسبقاً حيث تحمل واحدة من ذرات الكربون ومجموعة ألكوكسي أخرى من واحدة إلى أربع ذرات كربون. يشير التعبير "(Cw-Cx) ألكوكسي (Cy-Cz) ألكوكسي (Cw-Cx)alkoxy(Cy-Cz)alkoxy" (w، x، y و z كل منهما عبارة عن عدد صحيح) إلى مجموعة ألكوكسي ألكوكسي حيث تحتوي مجموعة الألكوكسي المرتبطة بباقي الجزيء molecule على y إلى z ذرات كربون ومجموعة الألكوكسي المرتبطة بذرة كربون من مجموعة الألكوكسي الأولى تحتوي على w إلى x ذرات كربون. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات (C1-C3) ألكوكسي -(C2-C3) ألكوكسي (C1-C3)alkoxy-(C2-C3) على ٢- ميثوكسي إيثوكسي 2-methoxyethoxy و ٣- ميثوكسي بروبوكسي 3-methoxypropoxy. ويكون المفضل ٢- ميثوكسي إيثوكسي.

يشير التعبير "ألكوكسي كربونيل alkoxycarbonyl" إلى مجموعة كربونيل carbonyl group حيث تم استبدال الهيدروجين مجموعة ألكوكسي كما تم تعريفها مسبقاً حيث تحتوي من اثنين إلى

أربع ذرات كربون وحيث تحمل واحدة من ذرات الكربون مجموعة هيدروكسي. يشير التعبير "(Cx-Cy) ألكوكسي كربونيل (Cx-Cy)alkoxycarbonyl" (x و y كل منهما عبارة عن عدد صحيح) إلى مجموعة ألكوكسي كربونيل كما تم تعريفها سابقاً حيث تحتوي مجموعة الألكوكسي على x إلى y ذرات كربون. على سبيل المثال، تحتوي مجموعة (C1-C4) ألكوكسي كربونيل (C1-C4)alkoxycarbonyl من واحدة إلى أربع ذرات كربون بالإضافة إلى ذرة الكربون التي تحمل مجموعة الأوكسو. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات (C1-C4) ألكوكسي كربونيل على ميثوكسي كربونيل methoxycarbonyl، إيثوكسي كربونيل ethoxycarbonyl و n- بيوتوكسي كربونيل n-butoxycarbonyl. ويكون المفضل ميثوكسي كربونيل.

يشير التعبير "سيكلو ألكيل cycloalkyl"، المستخدم منفرداً أو في توليفة، إلى جزء هيدروكربون hydrocarbon moiety حلقي cyclic مشبع saturated تحتوي على ٣ إلى ٦ ذرات كربون. يشير التعبير "(Cx-Cy) سيكلو ألكيل (Cx-Cy)cycloalkyl" (x و y كل منهما عبارة عن عدد صحيح) إلى مجموعة سيكلو ألكيل cycloalkyl group كما تم تعريفها سابقاً تحتوي على x إلى y ذرات كربون. على سبيل المثال، تحتوي مجموعة (C3-C6) سيكلو ألكيل (C3-C6)cycloalkyl من ثلاث إلى ست ذرات كربون. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات (C3-C6) سيكلو ألكيل على، بدون حصر، سيكلو بروبيل cyclopropyl وسيكلو بنتيل cyclopentyl.

يشير التعبير "سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy"، المستخدم منفرداً أو في توليفة، إلى مجموعة ميثوكسي methoxy group حيث يتم استبدال واحدة من ذرات الهيدروجين بواسطة مجموعة سيكلو ألكيل cycloalkyl group كما هو محدد مسبقاً. يشير التعبير "(Cx-Cy) سيكلو ألكيل ميثوكسي (Cx-Cy)cycloalkylmethoxy" (x و y كل منهما عبارة عن عدد صحيح) إلى مجموعة سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy group كما تم تعريفها مسبقاً حيث تحتوي مجموعة السيكلو ألكيل cycloalkyl group على x إلى y ذرات كربون. على سبيل المثال، تكون مجموعة "(C3-C6) سيكلو ألكيل ميثوكسي (C3-C6)cycloalkylmethoxy" هي مجموعة سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy group حيث تحتوي على مجموعة السيكلو ألكيل من ثلاث إلى ست ذرات كربون. تشتمل الأمثلة النموذجية لمجموعات (C3-C6) سيكلو ألكيل ميثوكسي (C3-C6)cycloalkylmethoxy على، بدون حصر، سيكلو بروبيل

ميثوكسي cyclopropylmethoxy، سيكلو بيوتيل ميثوكسي cyclobutylmethoxy وسيكلو بنتيل ميثوكسي cyclopentylmethoxy. ويكون المفضل سيكلو بيوتيل ميثوكسي.

يشير التعبير "هالوجين" إلى فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine أو يود iodine، وعلى نحو مفضل إلى فلور أو كلور، والأكثر تفضيلاً إلى فلور.

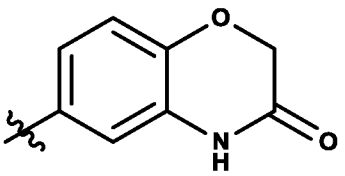
يشير التعبير "مقاومة لكينولون"، عند الاستخدام في ذلك النص، إلى سلالة بكتيرية bacterial strain ضدها يكون للسيبروفلوكساكين ciprofloxacin أدنى تركيز تثبيطي Minimal Inhibitory Concentration على الأقل لـ ١٦ مجم/ لتر (يتم قياس التركيز التثبيطي الأدنى المذكور باستخدام الطريقة القياسية standard method الموصوفة في "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)).

يشير التعبير "مقاومة للميثيسيلين methicillin-resistant"، عند الاستخدام في ذلك النص، إلى سلالة بكتيرية ضدها يكون للميثيسيللين methicillin أدنى تركيز تثبيطي على الأقل لـ ١٦ مجم/ لتر (يتم قياس التركيز التثبيطي الأدنى المذكور باستخدام الطريقة القياسية الموصوفة في "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006).

يشير التعبير "أملاح مقبولة صيدلانياً" إلى الأملاح التي تحفظ النشاط الحيوي biological activity المطلوب لمركب الاختراع ويظهر أدنى تأثير سمية غير مطلوب. تشتمل تلك الأملاح على أملاح إضافة addition salts حمض و/ أو قاعدة acid and/or base غير عضوية أو عضوية inorganic or organic تعتمد على وجود مجموعات قاعدية و/ أو حمضية basic and/or acidic groups و/ أو في مركب الاختراع. بالنسبة للمرجع انظر على سبيل المثال 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) and

'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).

في ذلك النص، تعرض رابطة متقاطعة بواسطة خط مموج نقطة ارتباط الشق المرسوم بباقي الجزيء. على سبيل المثال، يكون الشق المرسوم أدناه



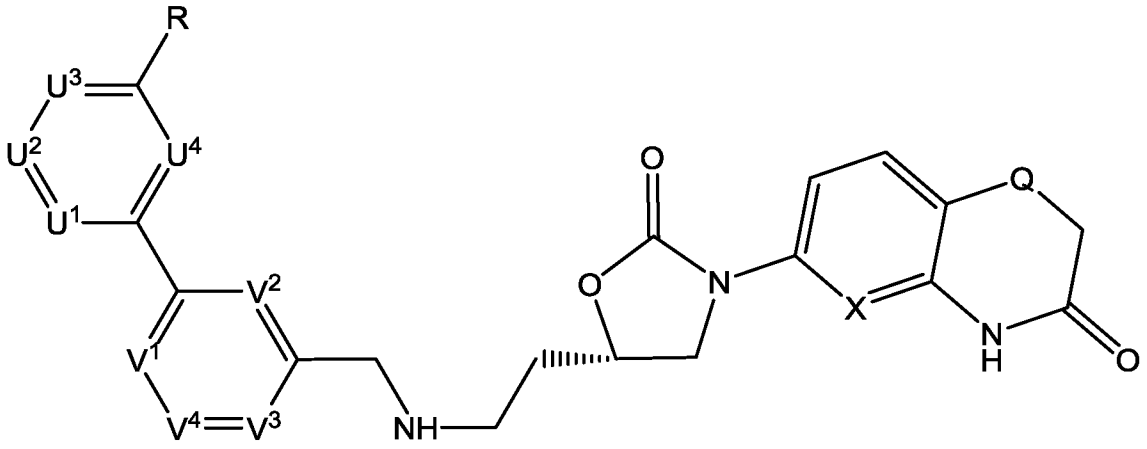
٥

عبارة عن مجموعة ٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl.

بالإضافة لذلك، يشير التعبير "درجة حرارة الغرفة room temperature" كما تم استخدامه في هذه الوثيقة إلى درجة حرارة ٢٥ درجة مئوية.

١٠ ما لم يستخدم فيما يتعلق بدرجات الحرارة، يشير التعبير "حوالي" الموجود قبل قيمة عددية "X" الطلب الحالي إلى مدى يمتد من X ناقص ١٠ % من X إلى X زائد ١٠ % من X، ويفضل إلى نطاق يمتد من X ناقص ٥ % من X إلى X زائد ٥ % من X. في الحالة الخاصة من درجات الحرارة، يشير التعبير "حوالي" الموضوع قبل درجة حرارة "Y" في الطلب الحالي إلى نطاق يمتد من درجة الحرارة Y ناقص ١٠ درجة مئوية إلى Y زائد ١٠ درجة مئوية، ويفضل إلى نطاق يمتد من ١٥ Y ناقص ٥ درجة مئوية إلى Y زائد ٥ درجة مئوية.

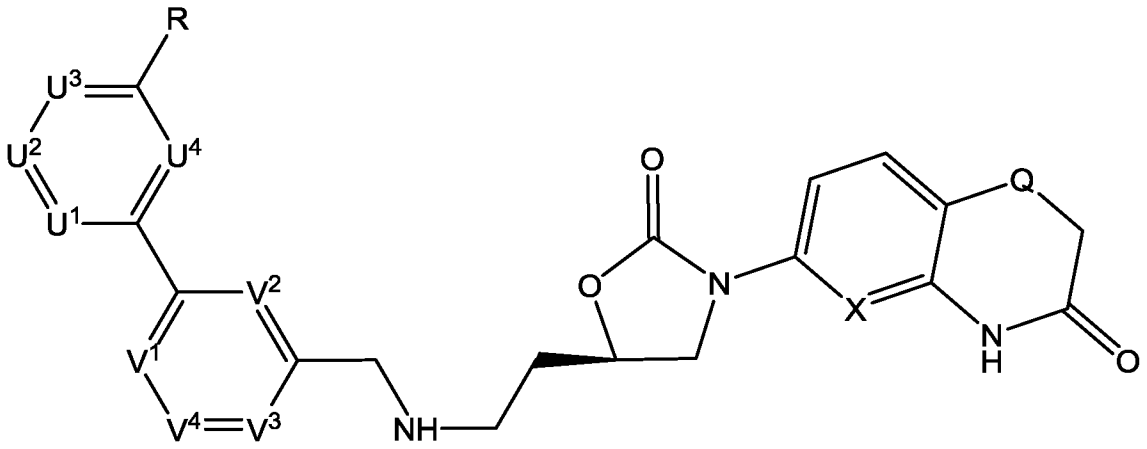
٢) يتعلق تجسيد ثاني من الاختراع بالمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ١) حيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة IE1



IE1

حيث يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون oxazolidinone ring كما تم تصويره في الصيغة IE1 [أي يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة asymmetric carbon بحلقة الأوكسازوليدينون هو (S)].

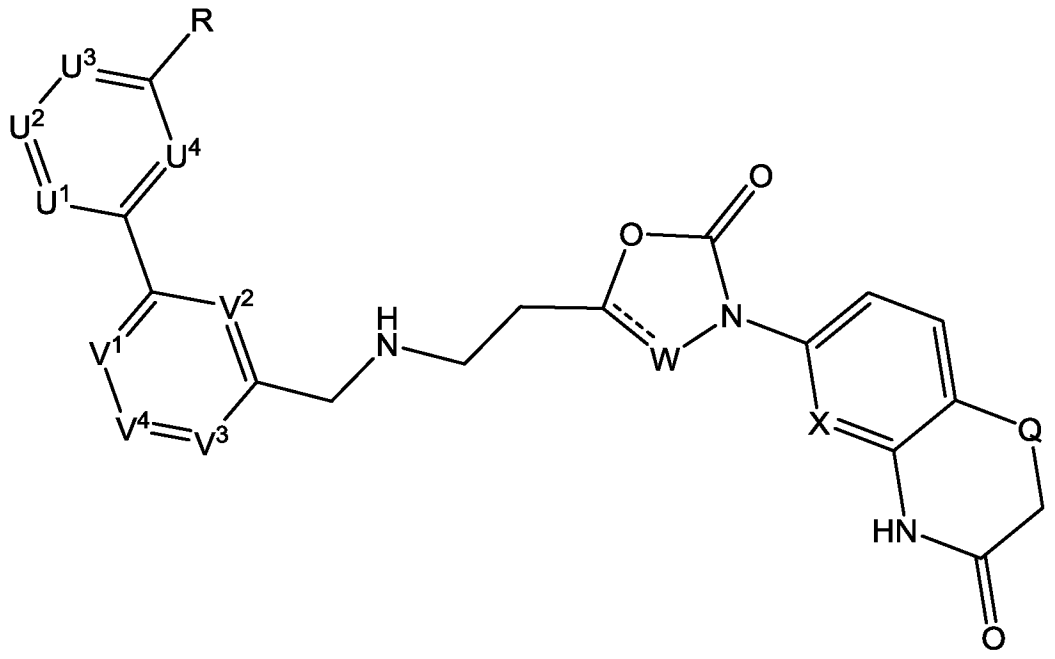
٣) يتعلق تجسيد ثالث من الاختراع بالمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ١) حيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة IE2



IE2

حيث يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون كما تم تصويره في الصيغة IE2 [أي يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون هو (R)].

٤) بالتحديد، يتعلق الاختراع بمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ١) حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة ICE



ICE

حيث

R تمثل H، سيانو، (C1-C3) ألكوكسي، سيانو ميثوكسي cyanomethoxy، (C3-C6) سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy(C3-C6)، هيدروكسي (C2-C4) ألكوكسي hydroxy(C2-C4)alkoxy، (C1-C3) ألكوكسي -(C2-C3) ألكوكسي (C1-C3)alkoxy-(C2-C3)alkoxy)، (C1-C4) ألكوكسي كربونيل (C1-C4)alkoxycarbonyl، ٢- إيثوكسي -٢- أوكسو إيثوكسي 2-oxoethoxy-ethoxy-، ٢- (ميثيل أمينو)-٢- أوكسو إيثوكسي 2-(methylamino)-2-oxoethoxy، (١- سيانو سيكلو بيوتيل) ميثوكسي (1-cyanocyclobutyl)methoxy)، ٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل

3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl أو (٣، ٤-داي هيدروكسي سيكلو بنتيل) ميثوكسي (3,4-dihydroxycyclopentyl)methoxy؛

U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، U4 تمثل CR4، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6، V3 تمثل CR7 وV4 تمثل CH، أو U1 تمثل N، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U4، V3 وV4 تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CR1، U3 تمثل CR3، وكل من U4، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو U3 تمثل N وكل من U1، U2، U4، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، U1 تمثل CR1، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U2، U3، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U1 وU2 تمثل N، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5، وكل من U4، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U1 وU3 تمثل N وكل من U2، U4، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U1 وU4 تمثل N، U2 تمثل CR2 وكل من U3، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U2 وU3 تمثل N وكل من U1، U4، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U2 وU4 تمثل N وكل من U1، U3، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U3 وU4 تمثل N، U2 تمثل CR2 وكل من U1، V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من U1، U3 وU4 تمثل N، U2 تمثل CR2 وكل من V1، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 وكل من U2، U3، U4، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو V2 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V3 وV4 تمثل CH، أو V3 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V2 وV4 تمثل CH، أو V4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V2 وV3 تمثل CH، أو كل من U4 وV1 تمثل N وكل من U1، U2، U3، V2، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من V1 وV2 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V3 وV4 تمثل CH، أو كل من V1 وV4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V2 وV3 تمثل CH، أو كل من V2 وV4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1 وV3 تمثل CH، أو كل من V3 وV4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1 وV2 تمثل CH، أو كل من U1، U2 وV3 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 وV4 تمثل CH، أو كل من U1، U2 وV4 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 وV3 تمثل CH؛

R1 تمثل H، سيانو، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R2 تمثل H، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R3 تمثل H، سيانو، هيدروكسي، (C1-C3) ألكوكسي أو كربوكساميدو؛

R4 تمثل H أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R5 تمثل H، هيدروكسي أو هالوجين؛

R6 تمثل H، هيدروكسي أو هالوجين؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

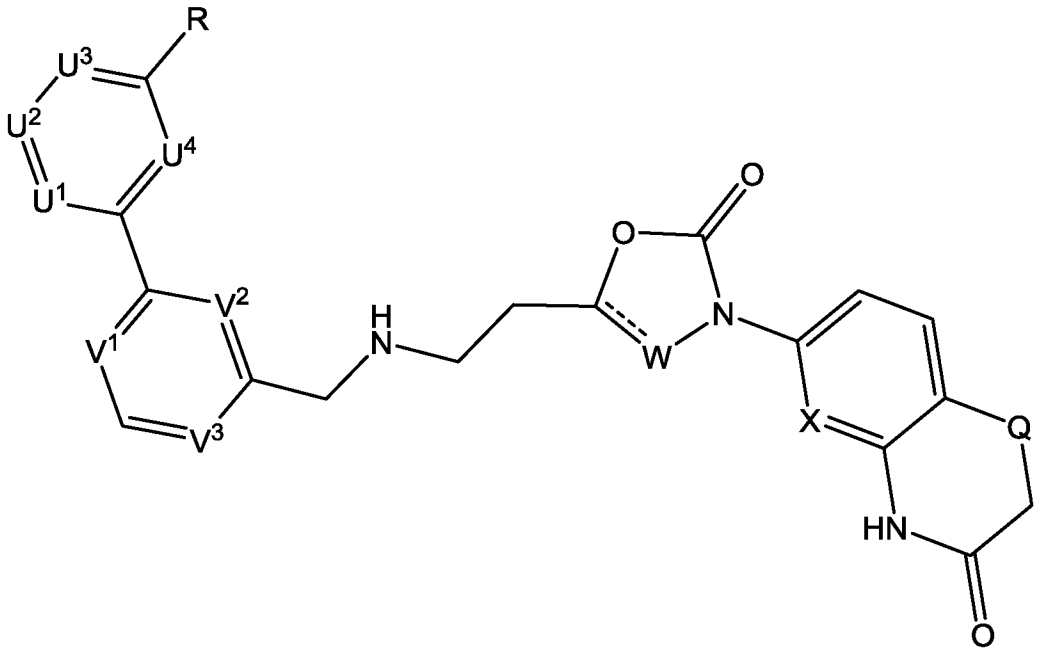
W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

وبالأملاح (بالتحديد أملاح مقبولة صيدلانياً) من مركبات بالصيغة ICE.

٥) يتعلق الاختراع بشكل ملحوظ بمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ١) حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة IP



IP

حيث

R تمثل H، (C1-C3) ألكوكسي أو سيانو؛

U1 تمثل N أو CR1، U2 تمثل N أو CR2، U3 تمثل N أو CR3 وU4 تمثل N أو CR4، يكون من المفهوم أن على الأكثر ثلاثة من U1، U2، U3 وU4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

V1 تمثل N أو CR5، V2 تمثل N أو CR6 وV3 تمثل N أو CR7، يمكن أن يكون من المفهوم أن على الأكثر واحدة من V1، V2 وV3 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

R1 تمثل H، هيدروكسي أو سيانو؛

R2 تمثل H، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R3 تمثل H، هيدروكسي، (C1-C3) ألكوكسي أو كربوكساميدو؛

R4 تمثل H؛

R5 تمثل H أو هالوجين (بشكل ملحوظ H أو فلور)؛

R6 تمثل H أو هالوجين (بشكل ملحوظ H أو فلور)؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

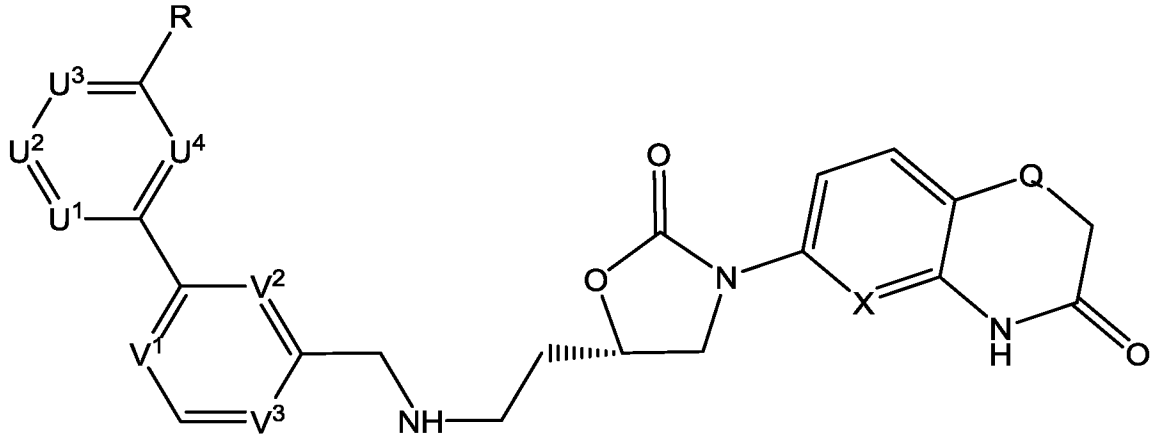
W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

وبالأملاح (بالتحديد أملاح مقبولة صيدلانياً) من مركبات بالصيغة IP.

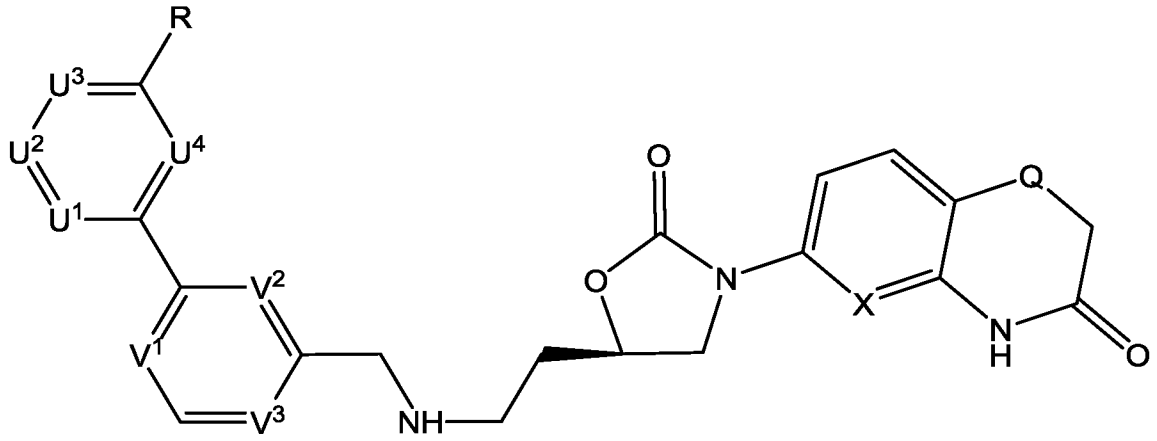
٦) يتعلق تجسيد إضافي من الاختراع بمركبات بالصيغة IP وفقاً للتجسيد ٥) حيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً، حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة IPE1



IPE1

حيث يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون كما تم تصويره في الصيغة IPE1 [أي يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون هو (S)].

٧) يتعلق تجسيد إضافي أيضاً من الاختراع بمركبات بالصيغة IP وفقاً للتجسيد ٥) حيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً، حيث تكون أيضاً عبارة عن مركبات بالصيغة IPE2



٥ IPE2

حيث يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون كما تم تصويره في الصيغة IPE2 [أي يكون التصميم المطلق لذرة الكربون غير المتماثلة بحلقة الأوكسازوليدينون هو (R)].

٨) وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١)، ٤) أو ٥) بحيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً.

٩) وفقاً للسمة الأخرى من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١)، ٤) أو ٥) بحيث الخط المنقط "-----" يمثل رابطة.

١٠) وفقاً لتجسيد فرعي من التجسيد ٩)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٩) بحيث W تمثل CH.

١١) وفقاً للتجسيد الفرعي الآخر من التجسيد ٩)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٩) بحيث W تمثل N.

١٢) وفقاً لمتغير أساسي من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١١) بحيث X تمثل CH.

١٣) على نحو مفضل، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٢) بحيث Q تمثل S.

١٤) وفقاً للمتغير الرئيسي الآخر من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١١) بحيث X هي N.

١٥) على نحو مفضل، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٤) بحيث Q هي O.

١٦) يتعلق تجسيد خاص من ذلك الاختراع بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١١) حيث X تمثل CH وQ تمثل S أو X تمثل N وQ تمثل O.

١٧) وفقاً لإحد التجسيدات الرئيسية من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١٦) بحيث لا تكون أي من V1، V2، V3 وV4، إن وجدت، عبارة عن N.

١٨) يتعلق تجسيد فرعي من التجسيد ١٧) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٧) حيث لا تكون أي من U1، U2، U3 وU4 عبارة عن N.

١٩) يتعلق تجسيد فرعي آخر من التجسيد ١٧) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٧) حيث واحدة من U1، U2، U3 وU4 تمثل N.

٢٠) يتعلق تجسيد فرعي آخر من التجسيد ١٧) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٧) حيث اثنين من U1، U2، U3 وU4 تمثل N.

٢١) يتعلق تجسيد فرعي آخر أيضاً من التجسيد ١٧) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١٧) حيث ثلاثة من U1، U2، U3 وU4 تمثل N.

٢٢) وفقاً للتجسيد الرئيسي الآخر من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١٦) بحيث واحدة من V1، V2 وV3 تمثل N وV4، إن وجدت، تمثل CH.

٢٣) يتعلق تجسيد فرعي من التجسيد ٢٢) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٢٢) حيث لا تكون أي من U1، U2، U3 و U4 عبارة عن N.

٢٤) يتعلق تجسيد فرعي آخر من التجسيد ٢٢) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٢٢) حيث واحدة من U1، U2، U3 و U4 تمثل N.

٢٥) وفقاً للتجسيد الرئيسي الآخر أيضاً من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١٦) بحيث واحدة من V1، V2، V3 و V4 تمثل N.

٢٦) يتعلق تجسيد فرعي من التجسيد ٢٥) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٢٥) حيث لا تكون أي من U1، U2، U3 و U4 عبارة عن N.

٢٧) يتعلق تجسيد فرعي آخر من التجسيد ٢٥) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٢٥) حيث واحدة من U1، U2، U3 و U4 تمثل N.

٢٨) يتعلق تجسيد فرعي آخر أيضاً من التجسيد ٢٥) بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٢٥) حيث اثنين من U1، U2، U3 و U4 تمثل N.

٢٩) بالتحديد، سوف تكون المركبات بالصيغة I من التجسيد ٢٨) بحيث U1 و U2 كل منها تمثل N وواحدة من V3 و V4 أيضاً تمثل N.

٣٠) وفقاً للتجسيد الرئيسي الآخر أيضاً من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١٦) بحيث اثنين من V1، V2، V3 و V4 تمثل N.

٣١) على نحو مفضل، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٠) بحيث كل من U1، U2، U3 و U4 تمثل CH.

٣٢) وفقاً لتجسيد إضافي من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١) إلى ٣١) بحيث R تمثل H.

٣٣) وفقاً لتجسيد إضافي أيضاً من ذلك الاختراع، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١) إلى ٣١) بحيث R تختلف عن H.

٣٤) وفقاً لمتغير من التجسيد ٣٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٣) بحيث R تمثل (C1-C3) ألكوكسي أو سيانو.

٣٥) وفقاً لتجسيد فرعي من التجسيد ٣٤)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٤) بحيث R تمثل (C1-C3) ألكوكسي (و بالتحديد ميثوكسي).

٣٦) وفقاً للتجسيد الفرعي الآخر من التجسيد ٣٤)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٤) بحيث R تمثل سيانو.

٣٧) وفقاً لمتغير آخر من التجسيد ٣٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٣) بحيث R تمثل سيانو ميثوكسي، هيدروكسي (C2-C4) ألكوكسي hydroxy(C2-C4)alkoxy، (C1-C3) ألكوكسي -(C2-C3) ألكوكسي (C1-C3)alkoxy-(C2-C3)alkoxy، ٢- إيثوكسي -٢- أوكسو إيثوكسي -2-ethoxy-2-oxoethoxy أو ٢-(ميثيل أمينو)-٢- أوكسو إيثوكسي -2-(methylamino)-2-oxoethoxy.

٣٨) وفقاً لمتغير آخر أيضاً من التجسيد ٣٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٣) بحيث R تمثل (C1-C4) ألكوكسي كربونيل (C1-C4)alkoxycarbonyl.

٣٩) وفقاً لمتغير آخر أيضاً من التجسيد ٣٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٣) بحيث R تمثل (C3-C6) سيكلو ألكيل ميثوكسي (C3-C6)cycloalkylmethoxy، (١- سيانو سيكلو بيوتيل) ميثوكسي (1-cyanocyclobutyl)methoxy) أو (٣، ٤-داي هيدروكسي سيكلو بنتيل) ميثوكسي (3,4-dihydroxycyclopentyl)methoxy.

٤٠) وفقاً لمتغير آخر أيضاً من التجسيد ٣٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٣٣) بحيث R تمثل ٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل 3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl.

٤١) على نحو مفضل، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيدات ١) إلى ١٦) بحيث تكون المعاني الخاصة لـ R، U1، U2، U3، U4، V1، V2 و V3 هي كما يلي:

R تمثل H، U3 تمثل CR3 حيث R3 هي ميثوكسي و U1، U2، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH؛ أو

R تمثل H، U2 تمثل N، U3 تمثل CR3 حيث R3 هي ميثوكسي و U1، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH؛ أو

R تمثل ميثوكسي و U1، U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 تمثل CR1 حيث R1 هي سيانو و U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل CR2 حيث R2 هي هيدروكسي و U1، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U3 تمثل CR3 حيث R3 هي هيدروكسي أو كربوكساميدو و U1، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1، U2، U3، U4، V2 و V3 كل منها تمثل CH و V1 تمثل CR5 حيث R5 هي فلور، أو أيضاً U1، U2، U3، U4، V1 و V3 كل منها تمثل CH و V2 تمثل CR6 حيث R6 هي فلور؛ أو

R تمثل ميثوكسي و U1 تمثل N و U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل N و U1، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U4 تمثل N، V2 تمثل CH أو N و U1، U2، U3، V1 و V3 كل منها تمثل CH، أو V1 تمثل N و U1، U2، U3، U4، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو V2 تمثل N و U1، U2، U3، U4، V1 و V3 كل منها تمثل CH، أو V3 تمثل N و U1، U2، U3، U4، V1 و V2 كل منها تمثل CH، أو U1 و U2 كل منها تمثل N و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 و U3 كل منها تمثل N و U2، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CH أو CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 و U4 كل منها تمثل N و U1، U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U3 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U1، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو أيضاً

U1، U3 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH؛ أو

R تمثل سيانو و U1، U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 تمثل CR1 حيث R1 هي هيدروكسي و U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو أيضاً U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U1، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH؛ أو أيضاً

R تمثل سيانو و U1 تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CH أو CR1 حيث R1 هي هيدروكسي و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U4 تمثل N و U1، U2، U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو أيضاً V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 حيث R1 هي H أو هيدروكسي و U2، U3، U4، V2 و V3 كل منها تمثل CH.

٤٢) على نحو مفضل أكثر، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٤١) بحيث:

R تمثل ميثوكسي و U1 تمثل N و U2، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل N و U1، U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U4 تمثل N، V2 تمثل CH أو N و U1، U2، U3، V1 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 و U2 كل منها تمثل N و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 و U3 كل منها تمثل N و U2، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U1 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CH أو CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 و U4 كل منها تمثل N و U1، U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U3 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U1، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو أيضاً U1، U3 و U4 كل منها تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH؛ أو

R تمثل سيانو و U1 تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 هي ميثوكسي و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CH أو CR1 حيث R1 هي هيدروكسي

و U3، U4، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH، أو أيضاً U4 تمثل N و U1، U2، U3، V1، V2 و V3 كل منها تمثل CH.

٤٣) يتعلق تجسيد مفضل من ذلك الاختراع بالمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ٥)، حيث:

يكون الخط المنقط "-----" غائباً و W تمثل CH2 أو يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة و W تمثل CH؛

R تمثل ميثوكسي أو سيانو؛

U2، U3 أو U4 كل منها تمثل CH و U1 تمثل CR1 حيث R1 تمثل H أو هيدروكسي، أو U1 تمثل N، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3 و U4 تمثل CR4، أو U1 تمثل CR1، U2 تمثل N، U3 تمثل CR3 و U4 تمثل CR4، أو U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل N و U4 تمثل CR4، أو U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3 و U4 تمثل N، أو أيضاً U1 و U2 تمثل N و U3 و U4 تمثل CH؛ و

V1 تمثل CH أو N و V2 و V3 كل منها تمثل CH.

٤٤) وفقاً لتجسيد فرعي من التجسيد ٤٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٤٣) بحيث R تمثل ميثوكسي.

٤٥) وفقاً للتجسيد الفرعي الآخر من التجسيد ٤٣)، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ٤٣) بحيث R تمثل سيانو.

٤٦) وفقاً للتجسيد الفرعي الأكثر تفضيلاً، سوف تكون المركبات وفقاً للتجسيد ٤٣) بحيث R تمثل سيانو، U1 تمثل CR1 حيث R1 تمثل H أو هيدروكسي و V1 تمثل CH أو N (و بالتحديد بحيث R تمثل سيانو، U1 تمثل CR1 حيث R1 تمثل هيدروكسي، V1 تمثل N).

٤٧) وفقاً للتجسيد الفرعي الأكثر تفضيلاً الآخر، سوف تكون المركبات وفقاً للتجسيد ٤٣) بحيث:

R تمثل ميثوكسي؛

U1 تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 تمثل H أو ميثوكسي و U3 و U4 كل منها تمثل CH، أو U2 تمثل N و U1، U3 و U4 كل منها تمثل CH، أو U3 تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 تمثل H أو ميثوكسي، و U1 و U4 كل منها تمثل CH، أو U4 تمثل N، U2 تمثل CR2 حيث R2 تمثل H أو ميثوكسي، و U1 و U3 كل منها تمثل CH،

٤٨) وفقاً للتجسيد الفرعي الأكثر تفضيلاً الآخر أيضاً، سوف تكون المركبات وفقاً للتجسيد ٤٣) بحيث R تمثل ميثوكسي، U1 و U2 كل منها تمثل N و U3 و U4 كل منها تمثل CH.

٤٩) يتعلق تجسيد خاص من ذلك الاختراع بالمركبات بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٣١) حيث R تمثل H، ميثوكسي أو سيانو.

٥٠) على نحو مفضل، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) أو ٤) بحيث:

R تمثل H، سيانو أو (C1-C3) ألكوكسي؛

U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، U4 تمثل CR4، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6، V3 تمثل CR7 و V4 تمثل CH، أو U1 تمثل N، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U4، V3 و V4 تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CR1، U3 تمثل CR3، وكل من U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، U1 تمثل CR1، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U2، U3، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U2 تمثل N، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5 وكل من U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U3 تمثل N وكل من U2، U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U4 تمثل N، U2 تمثل CR2 وكل من U3، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U2 و U3 تمثل N وكل من U1، U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U2 و U4 تمثل N وكل من U1، U3، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 وكل من U2، U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو V2 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V3 و V4 تمثل CH، أو V3 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V2 و V4 تمثل CH، أو V4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1، V2

و V3 تمثل CH، أو كل من U4 و V1 تمثل N وكل من U1، U2، U3، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من V2 و V4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1 و V3 تمثل CH، أو كل من V3 و V4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1 و V2 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V3 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V4 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V4 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V3 تمثل CH؛

R1 تمثل H، سيانو أو هيدروكسي؛

R2 تمثل H، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R3 تمثل H، سيانو، هيدروكسي أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R4 تمثل H؛

R5 تمثل H أو هيدروكسي؛

R6 تمثل H أو هيدروكسي؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S.

٥١) على نحو مفضل أكثر، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) أو ٤) بحيث:

R تمثل H، سيانو أو (C1-C3) ألكوكسي؛

U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، U4 تمثل CR4، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6، V3 تمثل CR7 و V4 تمثل CH، أو U1 تمثل N، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U4، V3 و V4 تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CR1، U3 تمثل CR3، وكل من U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، U1 تمثل CR1، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U2، U3، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U2 تمثل N، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5 وكل من U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U4 تمثل N، U2 تمثل CR2 وكل من U3، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U2 و U3 تمثل N وكل من U1، U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U2 و U4 تمثل N وكل من U1، U3، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 وكل من U2، U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من V3 و V4 تمثل N وكل من U1، U2، U3، U4، V1 و V2 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V3 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V4 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V4 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V3 تمثل CH؛

R1 تمثل H، سيانو أو هيدروكسي؛

R2 تمثل H أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R3 تمثل H أو (C1-C3) ألكوكسي؛

R4 تمثل H؛

R5 تمثل H أو هيدروكسي؛

R6 تمثل H أو هيدروكسي؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S.

٥٢) على نحو مفضل أكثر أيضاً، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) أو ٤) بحيث:

R تمثل H، سيانو أو ميثوكسي؛

U1 تمثل CR1، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، U4 تمثل CR4، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6، V3 تمثل CR7 و V4 تمثل CH، أو U1 تمثل N، U2 تمثل CR2، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U4، V3 و V4 تمثل CH، أو U2 تمثل N، U1 تمثل CR1، U3 تمثل CR3، وكل من U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، U1 تمثل CR1، V1 تمثل CR5، V2 تمثل CR6 وكل من U2، U3، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U2 تمثل N، U3 تمثل CR3، V1 تمثل CR5 وكل من U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U2 و U4 تمثل N وكل من U1، U3، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 وكل من U2، U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V3 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V4 تمثل CH؛

R1 تمثل H أو هيدروكسي؛

R2 تمثل H؛

R3 تمثل H؛

R4 تمثل H؛

R5 تمثل H أو هيدروكسي؛

R6 تمثل H أو هيدروكسي؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

W تمثل CH عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

٥ X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S.

٥٣) في بطريقة مفضلة بشكل خاص، سوف تكون المركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) أو ٤) بحيث:

R تمثل سيانو أو ميثوكسي؛

١٠ كل من U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U1 تمثل N، V1 تمثل CR5 حيث R5 هي هيدروكسي، وكل من U2، U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، V1 تمثل CR5 حيث R5 هي هيدروكسي، وكل من U1، U2، U3، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو U4 تمثل N، V2 تمثل CR6 حيث R6 هي هيدروكسي، وكل من U1، U2، U3، V1، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1 و U2 تمثل N، V1 تمثل CR5 حيث R5 هي

١٥ H أو هيدروكسي، V1 تمثل CR5 وكل من U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو V1 تمثل N، U1 تمثل CR1 حيث R1 هي هيدروكسي وكل من U2، U3، U4، V2، V3 و V4 تمثل CH، أو كل من U1، U2 و V3 تمثل N وكل من U3، U4، V1، V2 و V4 تمثل CH،؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة أو يكون غائباً؛

W تمثل CH عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة، أو W تمثل CH2 عندما

٢٠ يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S.

٥٤) يتعلق تجسيد آخر من ذلك الاختراع بمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١) إلى ٥٣) بالإضافة إلى مركبات مرمزة تناظرياً isotopically labelled، بصفة خاصة 2H (ديوتريوم deuterium) بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١) إلى ٥٣)، حيث تكون المركبات مطابقة للمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في أحد التجسيدات ١) إلى ٥٣) باستثناء أن واحدة أو أكثر من الذرات تم استبدالها بواسطة ذرة لها نفس العدد الذري atomic number ولكن كتلة ذرية atomic mass مختلفة عن الكتلة الذرية المعتادة في الطبيعة. تكون المركبات المرمزة تناظرياً، بصفة خاصة 2H (ديوتريوم) بالصيغة I والأملاح (بالتحديد أملاح مقبولة صيدلانياً) منها بالتالي ضمن مجال الاختراع الحالي. يمكن أن يؤدي استبدال Substitution هيدروجين مع النظير isotope الأثقل 2H (ديوتريوم) إلى استقرار أيضي metabolic stability أكبر، مما يؤدي على سبيل المثال إلى نصف عمر في الجسم الحي in-vivo half-life زائد، متطلبات جرعة منخفضة، أو سمة أمان safety profile محسنة. في أحد متغيرات الاختراع، لا يتم ترميز المركبات بالصيغة I تناظرياً، أو يتم ترميزها فقط باستخدام واحدة أو أكثر من ذرات الديوتريوم deuterium atoms. يمكن تحضير المركبات المرمزة تناظرياً بالصيغة I بطرق مناظرة للطرق الموصوفة في هذه الوثيقة فيما بعد، ولكن باستخدام المتغيرات المناظرة الملائمة للكواشف reagents أو المواد البادئة starting materials المناسبة.

٥٥) ويفضل بشكل محدد المركبات التالية بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) أو ٥):

- ٦-((R)-٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون '3)]-2}-5-((R))-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٢- ميثوكسي -٦-[٣-({٢-(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- أيزو نيكوتينونيتريل -3-oxo-3,4-dihydro)-3-oxo-2-(R)]-2}-3-[6-methoxy-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3' ({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(R)]-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3' ({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٤'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4')]-2}-5-((R))-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٤'- هيدروكسي -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R))-6-5-{2-[(4'-hydroxy-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-

benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -٢H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٣'- هيدروكسي -٥'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-٤H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -(R))-6-5-{2-[(3'-hydroxy-5'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٦- فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-٤H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[(6-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٢- فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-٤H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[(2-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-٤H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-(R))-6-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4)-3]-2}-5-((R))-6-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٥-[٣-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريل -5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛

- ٦-[٣-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريـــــــــــــــل -6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦- هيدروكسي -٥-[٣-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريـــل -6-hydroxy-5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-

2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٦-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٤-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[4-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٦- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٤-ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4)-3]-2}-5-(R))-6-(6-methoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-(R))-6-(6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-(R))-6-

methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٢، ٦- داي ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي -[١، ٣، ٥] ترايازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R))-6-5-{2-[3-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- أميد لحمض ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربوكسيلي -3-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carboxylic acid amide؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((R))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

٥ - ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -3,4-oxo-3)-3-oxo-(R)-2-oxo-3-{2-[(2})-3'-5-methoxy-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

١٠ - ٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

١٥ - ٦-(٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -3')-2}-5)-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - ٢٠ أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6)-3]-2}-5)-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي

3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛ فينيل -٣- كربونيتريل

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٤- هيدروكسي -٣-[٤-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل 4-hydroxy-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٢-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-

dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((S))-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦- هيدروكسي -٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -6-hydroxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٣-[٤-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل -3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-

2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

بالإضافة إلى الأملاح (بالتحديد الأملاح المقبولة صيدلانياً) منها.

٥٦) ويفضل أيضاً بالتحديد المركبات التالية بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١):

- ٢- هيدروكسي -٦-[٣-({٢-(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-أيزو نيكوتينونيتريل -2-hydroxy-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'، ٤'- داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(3',4'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣-[٤-({٢-[٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل -3-[4-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بيوتيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(3'-cyclobutylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكساديازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكساديازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -4-oxo-5]-2})-3'-5-methoxy-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٣- هيدروكسي - بروبوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}-إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(3-hydroxy-propoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٢- ميثوكسي - إيثوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}-إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٢- ميثوكسي - بيريدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكساديازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3-oxo-3,4-dihydro-2H-4-oxo-5]-2})-3'-

pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((RS))-٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل)- بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(RS)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-6]-3)-2-{3-[6-(S)-5-(2-6-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بروبيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -[(3'-cyclopropylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-2}-5-((S))-6-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥-[٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H- بيريدازين -٣- كربونيتريل pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-3-carbonitrile؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -2})-3-hydroxy-2]-6-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-

4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٢-[٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-٢-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛ نيكوتينونيتريل

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- هيدروكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[(3'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٢'، ٥'- داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- [٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتونيتريل [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربونيتريل 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-

b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٤- هيدروكسي - بيوتوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(4-hydroxy-butoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- إستر إيثيل لحمض [٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتيك -3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetic acid ethyl ester؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((R٣، S٤)-٣، ٤-داي هيدروكسي - سيكلو بنتيل ميثوكسي)- بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -3,4-((3R,4S)-6-{3-[6-(2-{(S)-5-[6-(2-dihydroxy-cyclopentylmethoxy)-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- إيثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-((S)-6-[(3'-ethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ١-[٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي ميثيل]- سيكلو بيوتان كربونيتريل -3-(3-oxo-3,4-2}-(S)-2-oxo-3-[3'-1

dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxymethyl]-cyclobutanecarbonitrile؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٥-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٣-[٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل 3-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-(5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربونيتريل 3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile؛

- ٦- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 6-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-

dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- إستر ميثيل لحمض ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-٣'-({٢-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H- باي فينيل -٣- كربوكسيلي pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carboxylic acid methyl ester؛

- N- ميثيل -٢-[٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-N-methyl-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتاميد 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetamide؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٣-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H- كربونيتريل بيريدازين -٤- pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-4-carbonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-((S))-6-

methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣-كربونيتريل 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-3]-2}-5)-6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥- إيثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-((S))-6-[3-(5-ethoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-6-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٤- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -6-[2-hydroxy-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[4-hydroxy-3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(S)-6-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-((S)-6-[3-(6-methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-

6-[2-hydroxy-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3- كربونيتريل -٢- بيريدين -فينيل]- ميثيل)
-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-
ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-
إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣-
أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]
ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -
H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-
ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3)-3-oxo-2-(S)]-2}-3-hydroxy-
6-[2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-
ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-
إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون
-6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]
ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-
بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل
أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3)-3-oxo-2-2}-3-hydroxy-
6-[2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-
5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو
- أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((R))-6

{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((S))-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريـــــل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S))-5-{2-[4-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٢-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريميدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٥-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيرازين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(S)-6-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-5-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[(٣'-ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-(5-{2-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-(5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-((٤- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون -(S)-6-(5-(2-((4-hydroxy-3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-(((٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٣- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون -(S)-6-(5-(2-(((5-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-(((٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٢- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون -(S)-6-(5-(2-(((4-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

بالإضافة إلى الأملاح (بالتحديد الأملاح المقبولة صيدلانياً) منها.

٥٧) يتعلق الاختراع أيضاً بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١) حيث تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من المركبات المدرجة في التجسيد ٥٥) والمركبات المدرجة في التجسيد ٥٦). بالتحديد، تتعلق أيضاً بالمجموعات من مركبات بالصيغة I منتقى من المجموعة التي تتكون من المركبات المدرجة في التجسيد ٥٥) والمركبات المدرجة في التجسيد ٥٦)، حيث تقابل مجموعات المركبات علاوة على ذلك أحد التجسيدات ٢) إلى ٥٣)، بالإضافة إلى الأملاح (بالتحديد الأملاح المقبولة صيدلانياً) من تلك المركبات. يتعلق الاختراع علاوة على ذلك بأي مركب مستقل بالصيغة I منتقى من المجموعة التي تتكون من المركبات المدرجة في التجسيد ٥٥)

والمركبات المدرجة في التجسيد ٥٦)، وبالأملاح (بالتحديد الأملاح المقبولة صيدلانياً) من ذلك المركب المستقل.

تكون المركبات بالصيغة I وفقاً للاختراع، أي، وفقاً لواحدة من تجسيدات ١) إلى ٥٧)، مناسبة للاستخدام في صورة مركبات عامل علاجي كيميائي نشط chemotherapeutic active compounds في أدوية البشر والأدوية البيطرية وفي صورة مواد substances لحفظ مواد غير عضوية وعضوية inorganic and organic materials بالتحديد كل أنواع المواد العضوية organic materials على سبيل المثال بوليمرات polymers، مواد مشحمة lubricants، مواد الطلاء paints، الألياف fibres، الجلد leather، الورق والخشب.

يمكن أن تكون المركبات بالصيغة I وفقاً للاختراع نشطة بشكل محدد ضد الباكتريا bacteria والكائنات الحية المشابهة للباكتريا bacteria-like organisms. يمكن لذلك أن تكون مناسبة بشكل محدد للاستخدام في أدوية البشر والأدوية البيطرية للوقاية prophylaxis من والعلاج الكيميائية chemotherapy للإصابات الموضعية والجهازية local and systemic infections الناتجة عن مسببات المرض هذه بالإضافة إلى اضطرابات disorders متعلقة بإصابات بكتيرية تتضمن الالتهاب الرئوي pneumonia، التهاب الأذن الوسطى otitis media، التهاب الجيوب الأنفية sinusitis، التهاب الشعب الهوائية bronchitis والتهاب اللوزتين tonsillitis، والتهاب الخشاء mastoiditis المتعلق بالإصابة بالعقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae، النزلة المستديمة (الانفلونزا المستديمة) Haemophilus influenzae، المرواكسيلا النزلية Moraxella catarrhalis، المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus، المعوية البرازية Enterococcus faecalis، المعوية الغائطية Enterococcus faecium، المعوية كاسيليفلاقسة Enterococcus casseliflavus، العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis، المكورات العنقودية الحالة للدم Staphylococcus haemolyticus، أو Peptostreptococcus spp.؛ التهاب البلعوم pharyngitis، الحمى الروماتزمية rheumatic fever، والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis المتعلقة بالإصابة بالعقديات النقيحة Streptococcus pyogenes، عقديات streptococci من المجموعات C و G، الوتدية الخناقية Corynebacterium diphtheriae، أو المشعشعة الحالة

للدم Corynebacterium diphtheriae؛ إصابات الجهاز التنفسي respiratory tract infections المتعلقة بالإصابة بالالتهاب الرئوي المفطور Mycoplasma pneumoniae، الفيلقية المستروحة Legionella pneumophila، العقدية الرئوية S. pneumoniae، النزلة المستديمة (الانفلونزا المستديمة) H. influenzae، أو الالتهاب الرئوي الكلاميديا Chlamydia pneumoniae؛ إصابات الدم والأنسجة blood and tissue infections، بما في ذلك التهاب الشغاف endocarditis والتهاب العظم والنقي osteomyelitis، ناتجة بواسطة المكورات العنقودية الذهبية S. aureus، المكورات العنقودية الحالة للدم S. haemolyticus، المعوية البرازية E. faecalis، المعوية الغائطية E. faecium، المعوية الدورانية Enterococcus durans، بما في ذلك سلالات مقاومة للمضادات الباكتيرية المعروفة مثل، بدون تقييد، بيتا-لاكتامات beta-lactams، ڤانكوميسين، أمينو جليكوسيدات aminoglycosides، كينولونات quinolones، كلورامفيكول chloramphenicol، تترا سيكلينات tetracyclines وماكروليدات macrolides؛ إصابات الجلد والأنسجة الرقيقة soft tissue غير المعقدة والخراجات abscesses، وحمى النفاس puerperal fever التي تتعلق بالإصابة بالمكورات العنقودية الذهبية، المختزة سلبية المكورات العنقودية coagulase-negative staphylococci (أي العنقودية البشروية S. epidermidis، المكورات العنقودية الحالة للدم S. haemolyticus، الخ)، والعقديات النقيحة S. pyogenes، العقدية القاطعة للدر Streptococcus agalactiae، مجموعات العقدية C-F Streptococcal groups (مستعمرة العقديات الدقيقة minute colony streptococci)، العقديات المخضرة viridans streptococci، الوتدية المستدقة Clostridium spp ،Corynebacterium minutissimum، أو النيابية البرتونيلة Bartonella henselae، إصابات المسالك البولية urinary tract الحاد acute غير المعقدة التي تتعلق بالإصابة بالمكورات العنقودية الذهبية، والأنواع بالعنقوديات المختزة سلبية coagulase-negative staphylococcal species، أو نوع المعوية Enterococcus spp.؛.. الإحليل urethritis وعنق الرحم cervicitis، التي تنتقل بالاتصال الجنسي أمراض sexually transmitted diseases تتعلق العدوى الكلاميديا Chlamydia trachomatis، المستدمية الدوكرية Haemophilus ducreyi، اللولبية الشاحبة Treponema pallidum، يوريا البلازما يوريا ليتيكوم Ureaplasma urealyticum، أو نيسيريا جونوريا Neiserria

gonorrheae؛ أمراض سامة toxin diseases التي تتعلق بالإصابة بالمكورات العنقودية الذهبية (التسمم الغذائي food poisoning ومتلازمة الصدمة السامة toxic shock syndrome)، أو المجموعات A، B و C العقديات streptococci؛ المتلازمات الحموية النظامية systemic febrile syndromes المتعلقة بالإصابة بواسطة البورلية الرجعية Borrelia recurrentis؛ القرحة المتعلقة بالعدوى بهيليكوباكتر بيلوري Helicobacter pylori، التهاب الملتحمة conjunctivitis القرنية keratitis داكروسيستيتات dacrocystitis و، تتعلق بالإصابة بالكلاميديا C. trachomatis، النيسرية البنية N. gonorrhoeae، المكورات العنقودية الذهبية، العقدية الرئوية S. pneumoniae، العقديات النقيحة، النزلة المستديمة (الانفلونزا المستديمة)، أو النيابة الليستيريا Listeria spp؛ مرض نشر المتفطرة الطيرية المعقدة disseminated Mycobacterium avium complex (MAC) المتعلق بالإصابة بالمتفطرة الطيرية Mycobacterium avium، المتفطرة الجوانية Mycobacterium avium أو؛ إصابات ناتجة بواسطة سل المقرحة المتفطرة Mycobacterium tuberculosis، المتفطرة الجذامية Mycobacterium leprae، المتفطرة نظير السل Mycobacterium paratuberculosis، المتفطرة الكنزاسية Mycobacterium kansasii، أو المتفطرة الخراجية Mycobacterium chelonei؛ التهاب المعدة والأمعاء gastroenteritis المرتبطة بعدوى العطيفة الصائمية Campylobacter jejuni؛ بروتوزوا الأمعاء intestinal protozoa المتعلقة بالعدوى بـ Cryptosporidium spp.، عدوى سنية المنشأ odontogenic infection المتعلقة العدوى عن طريق العقديات المخضرة streptococci viridans، السعال cough المستمر الذي يتعلق بالإصابة بالسعال الديكي البورديتيلة Bordetella pertussis؛ الغرغرينا الغازية gas gangrene المرتبطة بالإصابة نوع بكلوستريديوم بيرفرينجنز Clostridium perfringens العصوانية Bacteroides أو؛ وتصلب الشرايين atherosclerosis أو أمراض القلب والشرايين cardiovascular disease المتصلة العدوى هيليكوباكتر بيلوري H. pylori أو الالتهاب الرئوي الكلاميديا.

تم تفسير القائمة السابقة من العدوى ومسببات المرض فقط كأمثلة وبدون أي تقييد.

يمكن بالتالي استخدام المركبات بالصيغة I وفقاً للاختراع، أو الملح المقبول صيدلانياً منها، لتحضير دواء، وتكون مناسبة، للوقاية من أو معالجة إصابة باكتيرية (بشكل ملحوظ للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة بواسطة بكتريا Staphylococcus aureus أو بكتريا Acinetobacter baumannii، بصفة خاصة للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة بواسطة بكتريا Staphylococcus aureus أو بكتريا Acinetobacter baumannii مقاومة للكينولون quinolone-resistant).

بالإضافة إلى في البشر، يمكن معالجة إصابات بكتيرية أيضاً باستخدام أي من المركبات بالصيغة I وفقاً لواحدة من تجسيدات ١) إلى ٥٧) (أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها) في أنواع أخرى مثل الخنازير، مجترات، الخيول، الكلاب، القط والدواجن.

وفقاً لذلك، يمكن استخدام المركبات بالصيغة I وفقاً لواحدة من تجسيدات ١) إلى ١٨٢)، أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منها، لتحضير دواء، وتكون مناسبة، للوقاية من أو معالجة إصابة باكتيرية منتقاة من المجموعة التي تتكون من إصابات الجهاز التنفسي، التهاب الأذن الوسطى، التهاب السحايا meningitis، إصابات الجلد والأنسجة الرقيقة (سواء معقدة complicated أو غير معقدة uncomplicated)، الالتهاب الرئوي (بما في ذلك الالتهاب الرئوي الناتج من المستشفيات hospital acquired pneumonia)، تجرثم الدم bacteremia، التهاب الشغاف، التهاب داخل البطن intraabdominal infections، إصابات معدية معوية gastrointestinal infections، إصابات المطثية العسيرة Clostridium difficile infections، إصابات المسالك البولية urinary tract infections، إصابات تنتقل بالاتصال الجنسي sexually transmitted infections، إصابات الجسم الغريب foreign body infections، التهاب العظم والنقي osteomyelitis، مرض Lyme، إصابات موضعية topical infections، إصابات عينية opthalmological infections، السل tuberculosis وأمراض المناطق المدارية tropical diseases (على سبيل المثال، الملاريا malaria)، وخاصة للوقاية من أو معالجة إصابة باكتيرية منتقاة من المجموعة التي تتكون من إصابات الجهاز التنفسي، التهاب الأذن الوسطى، التهاب السحايا، إصابات الجلد والأنسجة الرقيقة (سواء معقدة أو غير معقدة)، الالتهاب الرئوي

pneumonia (بما في ذلك الالتهاب الرئوي الناتج من المستشفيات hospital acquired pneumonia) وتجرثم الدم.

يمكن أن تكون المركبات بالصيغة I وفقاً لأي من التجسيدات ١) إلى ٥٧)، والأملاح المقبولة صيدلانياً منها، مفيدة أيضاً لتحضير دواء، وتكون مناسبة، لمعالجة الإصابات التي تكون ناتجة عن بكتريا جرام الموجبة (مثل Staphylococcus aureus، Bacillus cereus، Bacillus anthracis، Clostridium difficile، Corynebacterium spp. و Propionibacterium acnes)، بشكل ملحوظ بواسطة بكتريا جرام الموجبة Gram positive bacteria المنتقاة من المجموعة التي تتكون من Bacillus cereus، Bacillus anthracis، Clostridium difficile و Propionibacterium acnes. بالتحديد، يمكن استخدام المركبات بالصيغة I وفقاً لأي من التجسيدات ١) إلى ٥٧)، والأملاح المقبولة صيدلانياً منها، لتحضير دواء، وتكون مناسبة، لمعالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Staphylococcus aureus (بصفة خاصة مقاومة لكينولون بكتريا Staphylococcus aureus).

يمكن أن تكون المركبات بالصيغة I وفقاً لأي من التجسيدات ١) إلى ٥٧)، والأملاح المقبولة صيدلانياً منها، مفيدة أيضاً لتحضير دواء، وتكون مناسبة، لمعالجة الإصابات التي تكون ناتجة عن بكتريا جرام السالبة (مثل E. coli، Klebsiella pneumoniae والأمعائيات الأخرى، Acinetobacter spp. بما في ذلك Acinetobacter baumannii، Pseudomonas aeruginosa، Stenotrophomonas maltophilia، Neisseria meningitidis، Moraxella catarrhalis و Bacteroides spp)، بشكل ملحوظ بواسطة بكتريا جرام السالبة المنتقاة من المجموعة التي تتكون من Escherichia coli، Klebsiella pneumoniae، Acinetobacter baumannii، Pseudomonas aeruginosa، Stenotrophomonas maltophilia، Moraxella catarrhalis و Neisseria meningitidis. بالتحديد، المركبات بالصيغة I وفقاً لأي من التجسيدات ١) إلى ٥٧)، ويمكن استخدام الأملاح المقبولة صيدلانياً منها، لتحضير دواء، وتكون مناسبة، لمعالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Acinetobacter baumannii (بصفة خاصة مقاومة لكينولون بكتريا Acinetobacter baumannii).

يمكن أن تكون المركبات بالصيغة I وفقاً لأي من التجسيدات ١) إلى ٥٧)، والأملاح المقبولة صيدلانياً منها، مفيدة أيضاً لتحضير دواء، وتكون مناسبة، لمعالجة الإصابات الطفيلية الناتجة بسبب Plasmodium malaria، Plasmodium falciparum، Toxoplasma gondii، Pneumocystis carinii، Trypanosoma brucei و Leishmania spp.

بالتالي تتعلق إحدى سمات ذلك الاختراع باستخدام مركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، لتصنيع دواء للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية (بالتحديد إحدى الإصابات المذكورة مسبقاً الناتجة عن بكتريا جرام السالبة أو إحدى الإصابات المذكورة مسبقاً الناتجة عن بكتريا جرام الموجبة). تتعلق سمة أخرى من ذلك الاختراع بمركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية (بالتحديد للوقاية من أو معالجة إحدى الإصابات المذكورة مسبقاً الناتجة عن بكتريا جرام السالبة أو إحدى الإصابات المذكورة مسبقاً الناتجة عن بكتريا جرام الموجبة). تتعلق سمة أخرى أيضاً من ذلك الاختراع بمركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، على هيئة دواء. تتعلق سمة أخرى أيضاً من ذلك الاختراع بتركيبة صيدلانية تحتوي على، كمادة أساسية فعّالة، مركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وسواغ خامل علاجياً على الأقل.

بالإضافة إلى البشر، يمكن معالجة إصابات بكتيرية أيضاً باستخدام مركبات بالصيغة I، IE1، IE2، ICE، IP، IPE1 أو IPE2 (أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها) في أنواع أخرى مثل الخنازير، الحيوانات المجترة، الخيول، الكلاب، القطط والدواجن.

يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بأملاح مقبولة صيدلانياً وبتركيبا وصيغ من مركبات بالصيغة I، IE1، IE2، ICE، IP، IPE1 أو IPE2.

أي إشارة إلى مركب بالصيغة I، IE1، IE2، IP، IPE1 أو IPE2 في ذلك النص تكون مفهومة أنها إشارة أيضاً إلى الأملاح (و بصفة خاصة الأملاح المقبولة صيدلانياً) من تلك المركبات، كما هو مناسب وملائم.

تحتوي تركيبة صيدلانية وفقاً للاختراع الحالي على مركب واحد على الأقل بالصيغة I، IE1، IE2، ICE، IP، IPE1 أو IPE2 (أو ملح مقبول صيدلانياً منه) على هيئة العامل الفعّال active agent ومواد حاملة carriers اختيارياً و/ أو مواد مخففة diluents و/ أو مواد مساعدة adjuvants، ويمكن أن تحتوي أيضاً على المضادات الحيوية المعروفة الإضافية.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة I، IE1، IE2، ICE، IP، IPE1 أو IPE2 وأملاحها المقبولة صيدلانياً على هيئة أدوية، على سبيل المثال في صورة تركيبات صيدلانية pharmaceutical compositions للإعطاء المعوي enteral وغير المعوي parenteral.

يمكن التأثير على منتج التركيبات الصيدلانية بطريقة مألوفة لأي من الأشخاص ذوي المهارة في الفن (انظر على سبيل المثال Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [تم نشره بواسطة Lippincott Williams & Wilkins]) عن طريق إدخال المركبات بالصيغة I أو أملاحها المقبولة صيدلانياً، الموصوفة اختيارياً في توليفة مع مواد مفيدة علاجياً أخرى، في صورة إعطاء من أصل نباتي galenical administration سوياً مع مواد حاملة carrier materials صلبة أو سائلة غير سامة، خاملة inert، متوافقة علاجياً therapeutically compatible مناسبة، وإن كان مطلوباً، مواد مساعدة صيدلانية pharmaceutical adjuvants معتادة.

تتعلق سمة أخرى من الاختراع بطريقة للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية في مريض، تشتمل على الإعطاء إلى المريض المذكور كمية فعّالة صيدلانياً من مركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧) أو ملح مقبول صيدلانياً منه. وفقاً لذلك، يقدم الاختراع طريقة للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا جرام السالبة (بالتحديد إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Acinetobacter baumannii، وبصفة خاصة بواسطة مقاومة لكينولون بكتريا Acinetobacter baumannii) في مريض، تشتمل على الإعطاء إلى المريض المذكور كمية فعّالة صيدلانياً من مركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧) أو ملح مقبول صيدلانياً منه. يقدم الاختراع أيضاً طريقة للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا جرام الموجبة (بالتحديد إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Staphylococcus aureus، بصفة خاصة بواسطة مقاومة لكينولون بكتريا Staphylococcus aureus) في مريض، تشتمل على الإعطاء

إلى المريض المذكور كمية فعّالة صيدلانياً من مركب بالصيغة I وفقاً لإحد التجسيدات ١) إلى ٥٧) أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

علاوة على ذلك، يمكن استخدام المركبات بالصيغة I وفقاً لذلك الاختراع أيضاً لأغراض التنظيف، على سبيل المثال لإزالة الميكروبات والبكتريا المسببة للمرض من معدة جراحية surgical instruments، قسطرات catheters والاستزراعات الصناعية artificial implants أو لتكوين غرفة أو مساحة عقيمة aseptic area. بالنسبة لتلك الأغراض، يمكن أن تكون المركبات بالصيغة I محتواة في محلول أو في صيغة رش spray formulation.

يتعلق ذلك الاختراع، بالتالي، بالمركبات بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١)، أو تتقيد أيضاً تحت اعتبار تبعياتها الخاصة بواسطة خصائص أي من التجسيدات ٢) إلى ٥٧)، وبأملاح مقبولة صيدلانياً منها. يتعلق علاوة على ذلك باستخدام تلك المركبات على هيئة أدوية، بصفة خاصة للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية، بالتحديد للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا جرام الموجبة (بالتحديد إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Staphylococcus aureus، بصفة خاصة بواسطة مقاومة لكينولون بكتريا Staphylococcus aureus) أو للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا جرام السالبة (بالتحديد إصابة بكتيرية ناتجة عن بكتريا Acinetobacter baumannii، وبصفة خاصة بواسطة مقاومة لكينولون بكتريا Acinetobacter baumannii)، وبشكل ملحوظ للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية ناتجة عن مقاومة لكينولون Staphylococcus aureus أو بكتريا Acinetobacter baumannii. تكون التجسيدات التالية المتعلقة بالمركبات بالصيغة I وفقاً للتجسيد ١) بالتالي متاحة ومطلوبة وتم الكشف عنها بصفة خاصة في هذه الوثيقة في صورة مستقلة:

١، ١+٢، ١+٣، ١+٤، ١+٥، ١+٥+٦، ١+٥+٧، ١+٨، ١+٤+٨، ١+٥+٨، ١+٩، ١+٤+٩، ١+٥+٩، ١+٩+١٠، ١+٤+٩+١٠، ١+٥+٩+١٠، ١+٩+١١، ١+٤+٩+١١، ١+٥+٩+١١، ١+١٢، ١+٢+١٢، ١+٣+١٢، ١+٤+١٢، ١+٥+١٢، ١+٥+٦+١٢، ١+٥+٧+١٢، ١+٨+١٢، ١+٤+٨+١٢، ١+٥+٨+١٢، ١+٩+١٢، ١+٤+٩+١٢، ١+٥+٩+١٢، ١+٩+١٠+١٢، ١+٤+٩+١٠+١٢، ١+٥+٩+١٠+١٢، ١+٩+١١+١٢، ١+٤+٩+١١+١٢، ١+٥+٩+١١+١٢، ١+١٢+١٣، ١+٢+١٢+١٣، ١+٣+١٢+١٣،

١٣+١٢+١٤، ١٣+١٢+١+٥، ١٣+١٢+٦+١+٥، ١٣+١٢+٧+١+٥، ١٣+١٢+٨+١،
١٣+١٢+٨+١٤، ١٣+١٢+٨+١+٥، ١٣+١٢+٩+١، ١٣+١٢+٩+١+٤،
١٣+١٢+٩+١+٥، ١٣+١٢+١٠+١+٩، ١٣+١٢+١٠+٩+١+٤، ١٣+١٢+١٠+٩+١+٥،
١٣+١٢+١١+٩+١، ١٣+١٢+١١+٩+١+٤، ١٣+١٢+١١+٩+١+٥، ١٤+١، ١٤+٢+١،
١٤+٣+١، ١٤+٤+١، ١٤+٥+١، ١٤+٦+٥+١، ١٤+٧+٥+١، ١٤+٨+١، ١٤+٨+٤+١،
١٤+٨+٥+١، ١٤+٩+١، ١٤+٩+٤+١، ١٤+٩+٥+١، ١٤+١٠+٩+١، ١٤+١٠+٩+٤+١،
١٤+١٠+٩+٥+١، ١٤+١١+٩+١، ١٤+١١+٩+٤+١، ١٤+١١+٩+٥+١، ١٥+١٤+١،
١٥+١٤+٢+١، ١٥+١٤+٣+١، ١٥+١٤+٤+١، ١٥+١٤+٥+١، ١٥+١٤+٦+٥+١،
١٥+١٤+٧+٥+١، ١٥+١٤+٨+١، ١٥+١٤+٨+٤+١، ١٥+١٤+٨+٥+١، ١٥+١٤+٩+١،
١٥+١٤+٩+٤+١، ١٥+١٤+٩+٥+١، ١٥+١٤+١٠+٩+١، ١٥+١٤+١٠+٩+٤+١،
١٥+١٤+١٠+٩+٥+١، ١٥+١٤+١١+٩+١، ١٥+١٤+١١+٩+٤+١،
١٥+١٤+١١+٩+٥+١، ١٦+١، ١٦+٢+١، ١٦+٣+١، ١٦+٤+١، ١٦+٥+١،
١٦+٦+٥+١، ١٦+٧+٥+١، ١٦+٨+١، ١٦+٨+٤+١، ١٦+٨+٥+١، ١٦+٩+١،
١٦+٩+٤+١، ١٦+٩+٥+١، ١٦+١٠+٩+١، ١٦+١٠+٩+٤+١، ١٦+١٠+٩+٥+١،
١٦+١١+٩+١، ١٦+١١+٩+٤+١، ١٦+١١+٩+٥+١، ١٧+١، ١٧+٢+١، ١٧+٣+١،
١٧+٤+١، ١٧+٥+١، ١٧+٦+٥+١، ١٧+٧+٥+١، ١٧+٨+١، ١٧+٨+٤+١،
١٧+٨+٥+١، ١٧+٩+١، ١٧+٩+٤+١، ١٧+٩+٥+١، ١٧+١٠+٩+١، ١٧+١٠+٩+٤+١،
١٧+١٠+٩+٥+١، ١٧+١١+٩+١، ١٧+١١+٩+٤+١، ١٧+١١+٩+٥+١، ١٧+١٢+١،
١٧+١٢+٢+١، ١٧+١٢+٣+١، ١٧+١٢+٤+١، ١٧+١٢+٥+١، ١٧+١٢+٦+٥+١،
١٧+١٢+٧+٥+١، ١٧+١٢+٨+١، ١٧+١٢+٨+٤+١، ١٧+١٢+٨+٥+١، ١٧+١٢+٩+١،
١٧+١٢+٩+٤+١، ١٧+١٢+٩+٥+١، ١٧+١٢+١٠+٩+١، ١٧+١٢+١٠+٩+٤+١،
١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ١٧+١٢+١١+٩+١، ١٧+١٢+١١+٩+٤+١،
١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ١٧+١٤+١، ١٧+١٤+٢+١، ١٧+١٤+٣+١، ١٧+١٤+٤+١،
١٧+١٤+٥+١، ١٧+١٤+٦+٥+١، ١٧+١٤+٧+٥+١، ١٧+١٤+٨+١، ١٧+١٤+٨+٤+١،
١٧+١٤+٨+٥+١، ١٧+١٤+٩+١، ١٧+١٤+٩+٤+١، ١٧+١٤+٩+٥+١،
١٧+١٤+١٠+٩+١، ١٧+١٤+١٠+٩+٤+١، ١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ١٧+١٤+١١+٩+١،

١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ١٧+١٦+١، ١٧+١٦+٢+١،

١٧+١٦+٣+١، ١٧+١٦+٤+١، ١٧+١٦+٥+١، ١٧+١٦+٦+٥+١، ١٧+١٦+٧+٥+١،

١٧+١٦+٨+١، ١٧+١٦+٨+٤+١، ١٧+١٦+٨+٥+١، ١٧+١٦+٩+١، ١٧+١٦+٩+٤+١،

١٧+١٦+٩+٥+١، ١٧+١٦+١٠+٩+١، ١٧+١٦+١٠+٩+٤+١، ١٧+١٦+١٠+٩+٥+١،

٥ ١٧+١٦+١١+٩+١، ١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ١٨+١٧+١،

١٨+١٧+٢+١، ١٨+١٧+٣+١، ١٨+١٧+٤+١، ١٨+١٧+٥+١، ١٨+١٧+٦+٥+١،

١٨+١٧+٧+٥+١، ١٨+١٧+٨+١، ١٨+١٧+٨+٤+١، ١٨+١٧+٨+٥+١، ١٨+١٧+٩+١،

١٨+١٧+٩+٤+١، ١٨+١٧+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٠+٩+١، ١٨+١٧+١٠+٩+٤+١،

١٨+١٧+١٠+٩+٥+١، ١٨+١٧+١١+٩+١، ١٨+١٧+١١+٩+٤+١،

١٠ ١٨+١٧+١١+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٢+١+١، ١٨+١٧+١٢+٢+١، ١٨+١٧+١٢+٣+١،

١٨+١٧+١٢+٤+١، ١٨+١٧+١٢+٥+١، ١٨+١٧+١٢+٦+٥+١، ١٨+١٧+١٢+٧+٥+١،

١٨+١٧+١٢+٨+١، ١٨+١٧+١٢+٨+٤+١، ١٨+١٧+١٢+٨+٥+١، ١٨+١٧+١٢+٩+١،

١٨+١٧+١٢+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٢+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٢+١٠+٩+١،

١٨+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٢+١١+٩+١،

١٥ ١٨+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٤+١،

١٨+١٧+١٤+٢+١، ١٨+١٧+١٤+٣+١، ١٨+١٧+١٤+٤+١، ١٨+١٧+١٤+٥+١،

١٨+١٧+١٤+٥+٦+١، ١٨+١٧+١٤+٧+٥+١، ١٨+١٧+١٤+٨+١،

١٨+١٧+١٤+٨+٤+١، ١٨+١٧+١٤+٨+٥+١، ١٨+١٧+١٤+٩+١،

١٨+١٧+١٤+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٤+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٤+١٠+٩+١،

٢٠ ١٨+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٤+١١+٩+١،

١٨+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٦+١،

١٨+١٧+١٦+٢+١، ١٨+١٧+١٦+٣+١، ١٨+١٧+١٦+٤+١، ١٨+١٧+١٦+٥+١،

١٨+١٧+١٦+٥+٦+١، ١٨+١٧+١٦+٧+٥+١، ١٨+١٧+١٦+٨+١،

١٨+١٧+١٦+٨+٤+١، ١٨+١٧+١٦+٨+٥+١، ١٨+١٧+١٦+٩+١،

٢٥ ١٨+١٧+١٦+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٦+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٦+١٠+٩+١،

١٨+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ١٨+١٧+١٦+١١+٩+١،

١٨+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ١٨+١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ١٩+١٧+١، ١٩+١٧+٢+١،
١٩+١٧+٣+١، ١٩+١٧+٤+١، ١٩+١٧+٥+١، ١٩+١٧+٦+٥+١، ١٩+١٧+٧+٥+١،
١٩+١٧+٨+١، ١٩+١٧+٨+٤+١، ١٩+١٧+٨+٥+١، ١٩+١٧+٩+١، ١٩+١٧+٩+٤+١،
١٩+١٧+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٠+٩+١، ١٩+١٧+١٠+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٠+٩+٥+١،
١٩+١٧+١١+٩+١، ١٩+١٧+١١+٩+٤+١، ١٩+١٧+١١+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٢+١، ٥
١٩+١٧+١٢+٢+١، ١٩+١٧+١٢+٣+١، ١٩+١٧+١٢+٤+١، ١٩+١٧+١٢+٥+١،
١٩+١٧+١٢+٦+٥+١، ١٩+١٧+١٢+٧+٥+١، ١٩+١٧+١٢+٨+١،
١٩+١٧+١٢+٨+٤+١، ١٩+١٧+١٢+٨+٥+١، ١٩+١٧+١٢+٩+١،
١٩+١٧+١٢+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٢+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٢+١٠+٩+١،
١٩+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٢+١١+٩+١، ١٠
١٩+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٤+١،
١٩+١٧+١٤+٢+١، ١٩+١٧+١٤+٣+١، ١٩+١٧+١٤+٤+١، ١٩+١٧+١٤+٥+١،
١٩+١٧+١٤+٦+٥+١، ١٩+١٧+١٤+٧+٥+١، ١٩+١٧+١٤+٨+١،
١٩+١٧+١٤+٨+٤+١، ١٩+١٧+١٤+٨+٥+١، ١٩+١٧+١٤+٩+١،
١٩+١٧+١٤+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٤+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٤+١٠+٩+١، ١٥
١٩+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٤+١١+٩+١،
١٩+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٦+١،
١٩+١٧+١٦+٢+١، ١٩+١٧+١٦+٣+١، ١٩+١٧+١٦+٤+١، ١٩+١٧+١٦+٥+١،
١٩+١٧+١٦+٦+٥+١، ١٩+١٧+١٦+٧+٥+١، ١٩+١٧+١٦+٨+١،
١٩+١٧+١٦+٨+٤+١، ١٩+١٧+١٦+٨+٥+١، ١٩+١٧+١٦+٩+١، ٢٠
١٩+١٧+١٦+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٦+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٦+١٠+٩+١،
١٩+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ١٩+١٧+١٦+١١+٩+١،
١٩+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ١٩+١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١+٢٠، ٢٠+١٧+٢+١،
٢٠+١٧+٣+١، ٢٠+١٧+٤+١، ٢٠+١٧+٥+١، ٢٠+١٧+٦+٥+١، ٢٠+١٧+٧+٥+١،
٢٠+١٧+٨+١، ٢٠+١٧+٨+٤+١، ٢٠+١٧+٨+٥+١، ٢٠+١٧+٩+١، ٢٠+١٧+٩+٤+١، ٢٥
٢٠+١٧+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٠+٩+١، ٢٠+١٧+١٠+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٠+٩+٥+١،

٢٠+١٧+١١+٩+١، ٢٠+١٧+١١+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١١+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+١،
٢٠+١٧+١٢+٢+١، ٢٠+١٧+١٢+٣+١، ٢٠+١٧+١٢+٤+١، ٢٠+١٧+١٢+٥+١،
٢٠+١٧+١٢+٦+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+٧+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+٨+١،
٢٠+١٧+١٢+٨+٤+١، ٢٠+١٧+١٢+٨+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+٩+١،
٢٠+١٧+١٢+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٢+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+١٠+٩+١، ٥
٢٠+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٢+١١+٩+١،
٢٠+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+١،
٢٠+١٧+١٤+٢+١، ٢٠+١٧+١٤+٣+١، ٢٠+١٧+١٤+٤+١، ٢٠+١٧+١٤+٥+١،
٢٠+١٧+١٤+٦+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+٧+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+٨+١،
٢٠+١٧+١٤+٨+٤+١، ٢٠+١٧+١٤+٨+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+٩+١، ١٠
٢٠+١٧+١٤+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٤+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+١٠+٩+١،
٢٠+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٤+١١+٩+١،
٢٠+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+١،
٢٠+١٧+١٦+٢+١، ٢٠+١٧+١٦+٣+١، ٢٠+١٧+١٦+٤+١، ٢٠+١٧+١٦+٥+١،
٢٠+١٧+١٦+٦+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+٧+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+٨+١، ١٥
٢٠+١٧+١٦+٨+٤+١، ٢٠+١٧+١٦+٨+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+٩+١،
٢٠+١٧+١٦+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٦+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+١٠+٩+١،
٢٠+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٠+١٧+١٦+١١+٩+١،
٢٠+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٠+١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ٢١+١٧+١، ٢١+١٧+٢+١،
٢١+١٧+٣+١، ٢١+١٧+٤+١، ٢١+١٧+٥+١، ٢١+١٧+٦+٥+١، ٢١+١٧+٧+٥+١، ٢٠
٢١+١٧+٨+١، ٢١+١٧+٨+٤+١، ٢١+١٧+٨+٥+١، ٢١+١٧+٩+١، ٢١+١٧+٩+٤+١،
٢١+١٧+٩+٥+١، ٢١+١٧+١٠+٩+١، ٢١+١٧+١٠+٩+٤+١، ٢١+١٧+١٠+٩+٥+١،
٢١+١٧+١١+٩+١، ٢١+١٧+١١+٩+٤+١، ٢١+١٧+١١+٩+٥+١، ٢١+١٧+١٢+١،
٢١+١٧+٢+١٢+١، ٢١+١٧+٣+١٢+١، ٢١+١٧+٤+١٢+١، ٢١+١٧+٥+١٢+١،
٢١+١٧+٦+٥+١٢+١، ٢١+١٧+٧+٥+١٢+١، ٢١+١٧+٨+١٢+١، ٢٥
٢١+١٧+٨+٤+١٢+١، ٢١+١٧+٨+٥+١٢+١، ٢١+١٧+٩+١٢+١،

١+٩+١٠+١٢+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٢+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٢+١٧+٢١،

١+٩+١١+١٢+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٠+١٢+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٠+١٢+١٧+٢١،

١+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٩+١١+١٢+١٧+٢١، ١+٤+٩+١١+١٢+١٧+٢١،

١+٥+١٤+١٧+٢١، ١+٤+١٤+١٧+٢١، ١+٣+١٤+١٧+٢١، ١+٢+١٤+١٧+٢١،

١+٨+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٧+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٦+١٤+١٧+٢١، ٥

١+٩+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٨+١٤+١٧+٢١، ١+٤+٨+١٤+١٧+٢١،

١+٩+١٠+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٤+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٤+١٧+٢١،

١+٩+١١+١٤+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٠+١٤+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٠+١٤+١٧+٢١،

١+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٩+١١+١٤+١٧+٢١، ١+٤+٩+١١+١٤+١٧+٢١،

١+٥+١٦+١٧+٢١، ١+٤+١٦+١٧+٢١، ١+٣+١٦+١٧+٢١، ١+٢+١٦+١٧+٢١، ١٠

١+٨+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٧+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٦+١٦+١٧+٢١،

١+٩+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٨+١٦+١٧+٢١، ١+٤+٨+١٦+١٧+٢١،

١+٩+١٠+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٦+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٦+١٧+٢١،

١+٩+١١+١٦+١٧+٢١، ١+٥+٩+١٠+١٦+١٧+٢١، ١+٤+٩+١٠+١٦+١٧+٢١،

١+٣+٢٢، ١+٢+٢٢، ١+٢٢، ١+٥+٩+١١+١٦+١٧+٢١، ١+٤+٩+١١+١٦+١٧+٢١، ١٥

١+٤+٨+٢٢، ١+٨+٢٢، ١+٥+٧+٢٢، ١+٥+٦+٢٢، ١+٥+٢٢، ١+٤+٢٢،

١+٤+٩+١٠+٢٢، ١+٩+١٠+٢٢، ١+٥+٩+١٤+١+٢٢، ١+٤+٩+٨+٥+١+٢٢،

١+١٢+٢٢، ١+٩+١١+٢٢، ١+٥+٩+١١+٢٢، ١+٤+٩+١١+٢٢، ١+٥+٩+١٠+٢٢،

١+٥+٦+١٢+٢٢، ١+٥+١٢+٢٢، ١+٤+١٢+٢٢، ١+٣+١٢+٢٢، ١+٢+١٢+٢٢،

١+٩+١٢+٢٢، ١+٥+٨+١٢+٢٢، ١+٤+٨+١٢+٢٢، ١+٨+١٢+٢٢، ١+٥+٧+١٢+٢٢، ٢٠

١+٤+٩+١٠+١٢+٢٢، ١+٩+١٠+١٢+٢٢، ١+٥+٩+١٢+٢٢، ١+٤+٩+١٢+٢٢،

١+٤+٩+١١+١٢+٢٢، ١+٩+١١+١٢+٢٢، ١+٥+٩+١٠+١٢+٢٢،

١+٤+١٤+٢٢، ١+٢+١٤+٢٢، ١+١٤+٢٢، ١+٥+٩+١١+١٢+٢٢،

١+٤+٨+١٤+٢٢، ١+٨+١٤+٢٢، ١+٥+٧+١٤+٢٢، ١+٥+٦+١٤+٢٢، ١+٥+١٤+٢٢،

١+٥+٩+١٤+٢٢، ١+٤+٩+١٤+٢٢، ١+٩+١٤+٢٢، ١+٥+٨+١٤+٢٢، ٢٥

١+٩+١١+١٤+٢٢، ١+٥+٩+١٠+١٤+٢٢، ١+٤+٩+١٠+١٤+٢٢، ١+٩+١٠+١٤+٢٢،

٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٢+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٢+١٦+١، ٢٢+١٦+٢+١،

٢٢+١٦+٣+١، ٢٢+١٦+٤+١، ٢٢+١٦+٥+١، ٢٢+١٦+٦+٥+١، ٢٢+١٦+٧+٥+١،

٢٢+١٦+٨+١، ٢٢+١٦+٨+٤+١، ٢٢+١٦+٨+٥+١، ٢٢+١٦+٩+١، ٢٢+١٦+٩+٤+١،

٢٢+١٦+٩+٥+١، ٢٢+١٦+١٠+٩+١، ٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١،

٥ ٢٢+١٦+١١+٩+١، ٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١،

٢٣+٢٢+٢+١، ٢٣+٢٢+٣+١، ٢٣+٢٢+٤+١، ٢٣+٢٢+٥+١، ٢٣+٢٢+٦+٥+١،

٢٣+٢٢+٧+٥+١، ٢٣+٢٢+٨+١، ٢٣+٢٢+٨+٤+١، ٢٣+٢٢+٨+٥+١، ٢٣+٢٢+٩+١،

٢٣+٢٢+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٠+٩+١، ٢٣+٢٢+١٠+٩+٤+١،

٢٣+٢٢+١٠+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١١+٩+١، ٢٣+٢٢+١١+٩+٤+١،

١٠ ٢٣+٢٢+١١+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+١، ٢٣+٢٢+١٢+٢+١، ٢٣+٢٢+١٢+٣+١،

٢٣+٢٢+١٢+٤+١، ٢٣+٢٢+١٢+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+٧+٥+١،

٢٣+٢٢+١٢+٨+١، ٢٣+٢٢+١٢+٨+٤+١، ٢٣+٢٢+١٢+٨+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+٩+١،

٢٣+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٢+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+١٠+٩+١،

٢٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٢+١١+٩+١،

١٥ ٢٣+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+١،

٢٣+٢٢+١٤+٢+١، ٢٣+٢٢+١٤+٣+١، ٢٣+٢٢+١٤+٤+١، ٢٣+٢٢+١٤+٥+١،

٢٣+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+٧+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+٨+١،

٢٣+٢٢+١٤+٨+٤+١، ٢٣+٢٢+١٤+٨+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+٩+١،

٢٣+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٤+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+١٠+٩+١،

٢٠ ٢٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٤+١١+٩+١،

٢٣+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+١،

٢٣+٢٢+١٦+٢+١، ٢٣+٢٢+١٦+٣+١، ٢٣+٢٢+١٦+٤+١، ٢٣+٢٢+١٦+٥+١،

٢٣+٢٢+١٦+٦+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+٧+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+٨+١،

٢٣+٢٢+١٦+٨+٤+١، ٢٣+٢٢+١٦+٨+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+٩+١،

٢٥ ٢٣+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٦+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+١٠+٩+١،

٢٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٣+٢٢+١٦+١١+٩+١،

٢٣+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٣+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١، ٢٤+٢٢+٢+١،
٢٤+٢٢+٣+١، ٢٤+٢٢+٤+١، ٢٤+٢٢+٥+١، ٢٤+٢٢+٦+٥+١، ٢٤+٢٢+٧+٥+١،
٢٤+٢٢+٨+١، ٢٤+٢٢+٨+٤+١، ٢٤+٢٢+٨+٥+١، ٢٤+٢٢+٩+١، ٢٤+٢٢+٩+٤+١،
٢٤+٢٢+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٠+٩+١، ٢٤+٢٢+١٠+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٠+٩+٥+١،
٥ ٢٤+٢٢+١١+٩+١، ٢٤+٢٢+١١+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١١+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+١،
٢٤+٢٢+١٢+٢+١، ٢٤+٢٢+١٢+٣+١، ٢٤+٢٢+١٢+٤+١، ٢٤+٢٢+١٢+٥+١،
٢٤+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+٧+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+٨+١،
٢٤+٢٢+١٢+٨+٤+١، ٢٤+٢٢+١٢+٨+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+٩+١،
٢٤+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٢+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+١٠+٩+١،
١٠ ٢٤+٢٢+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٢+١١+٩+١،
٢٤+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+١،
٢٤+٢٢+١٤+٢+١، ٢٤+٢٢+١٤+٣+١، ٢٤+٢٢+١٤+٤+١، ٢٤+٢٢+١٤+٥+١،
٢٤+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+٧+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+٨+١،
٢٤+٢٢+١٤+٨+٤+١، ٢٤+٢٢+١٤+٨+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+٩+١،
١٥ ٢٤+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٤+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+١٠+٩+١،
٢٤+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٤+١١+٩+١،
٢٤+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+١،
٢٤+٢٢+١٦+٢+١، ٢٤+٢٢+١٦+٣+١، ٢٤+٢٢+١٦+٤+١، ٢٤+٢٢+١٦+٥+١،
٢٤+٢٢+١٦+٦+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+٧+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+٨+١،
٢٠ ٢٤+٢٢+١٦+٨+٤+١، ٢٤+٢٢+١٦+٨+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+٩+١،
٢٤+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٦+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+١٠+٩+١،
٢٤+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٤+٢٢+١٦+١١+٩+١،
٢٤+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٤+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٥+١، ٢٥+٢+١، ٢٥+٣+١،
٢٥+٤+١، ٢٥+٥+١، ٢٥+٦+٥+١، ٢٥+٧+٥+١، ٢٥+٨+١، ٢٥+٨+٤+١،
٢٥ ٢٥+٨+٥+١، ٢٥+٩+١، ٢٥+٩+٤+١، ٢٥+٩+٥+١، ٢٥+١٠+٩+١، ٢٥+١٠+٩+٤+١،
٢٥+١٠+٩+٥+١، ٢٥+١١+٩+١، ٢٥+١١+٩+٤+١، ٢٥+١١+٩+٥+١، ٢٥+١٢+١،

٢٥+١٢+٢+١، ٢٥+١٢+٣+١، ٢٥+١٢+٤+١، ٢٥+١٢+٥+١، ٢٥+١٢+٦+٥+١،

٢٥+١٢+٧+٥+١، ٢٥+١٢+٨+١، ٢٥+١٢+٨+٤+١، ٢٥+١٢+٨+٥+١، ٢٥+١٢+٩+١،

٢٥+١٢+٩+٤+١، ٢٥+١٢+٩+٥+١، ٢٥+١٢+١٠+٩+١، ٢٥+١٢+١٠+٩+٤+١،

٢٥+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٥+١٢+١١+٩+١، ٢٥+١٢+١١+٩+٤+١،

٥ ٢٥+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٥+١٤+١، ٢٥+١٤+٢+١، ٢٥+١٤+٣+١، ٢٥+١٤+٤+١،

٢٥+١٤+٥+١، ٢٥+١٤+٦+٥+١، ٢٥+١٤+٧+٥+١، ٢٥+١٤+٨+١، ٢٥+١٤+٨+٤+١،

٢٥+١٤+٨+٥+١، ٢٥+١٤+٩+١، ٢٥+١٤+٩+٤+١، ٢٥+١٤+٩+٥+١،

٢٥+١٤+١٠+٩+١، ٢٥+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٥+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٥+١٤+١١+٩+١،

٢٥+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٥+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٥+١٦+١، ٢٥+١٦+٢+١،

١٠ ٢٥+١٦+٣+١، ٢٥+١٦+٤+١، ٢٥+١٦+٥+١، ٢٥+١٦+٦+٥+١، ٢٥+١٦+٧+٥+١،

٢٥+١٦+٨+١، ٢٥+١٦+٨+٤+١، ٢٥+١٦+٨+٥+١، ٢٥+١٦+٩+١، ٢٥+١٦+٩+٤+١،

٢٥+١٦+٩+٥+١، ٢٥+١٦+١٠+٩+١، ٢٥+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٥+١٦+١٠+٩+٥+١،

٢٥+١٦+١١+٩+١، ٢٥+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٥+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١،

٢٦+٢٥+٢+١، ٢٦+٢٥+٣+١، ٢٦+٢٥+٤+١، ٢٦+٢٥+٥+١، ٢٦+٢٥+٦+٥+١،

١٥ ٢٦+٢٥+٧+٥+١، ٢٦+٢٥+٨+١، ٢٦+٢٥+٨+٤+١، ٢٦+٢٥+٨+٥+١، ٢٦+٢٥+٩+١،

٢٦+٢٥+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٠+٩+١، ٢٦+٢٥+١٠+٩+٤+١،

٢٦+٢٥+١٠+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١١+٩+١، ٢٦+٢٥+١١+٩+٤+١،

٢٦+٢٥+١١+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+١+٢+١، ٢٦+٢٥+١٢+٢+١+٣+١،

٢٦+٢٥+١٢+٤+١، ٢٦+٢٥+١٢+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+٦+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+٧+٥+١،

٢٠ ٢٦+٢٥+١٢+٨+١، ٢٦+٢٥+١٢+٨+٤+١، ٢٦+٢٥+١٢+٨+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+٩+١،

٢٦+٢٥+١٢+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٢+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+١٠+٩+١،

٢٦+٢٥+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٢+١١+٩+١،

٢٦+٢٥+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+١،

٢٦+٢٥+١٤+٢+١، ٢٦+٢٥+١٤+٣+١، ٢٦+٢٥+١٤+٤+١، ٢٦+٢٥+١٤+٥+١،

٢٥ ٢٦+٢٥+١٤+٦+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+٧+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+٨+١،

٢٦+٢٥+١٤+٨+٤+١، ٢٦+٢٥+١٤+٨+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+٩+١،

٢٦+٢٥+١٤+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٤+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+١٠+٩+١،

٢٦+٢٥+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٤+١١+٩+١،

٢٦+٢٥+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+١،

٢٦+٢٥+١٦+٢+١، ٢٦+٢٥+١٦+٣+١، ٢٦+٢٥+١٦+٤+١، ٢٦+٢٥+١٦+٥+١،

٥ ٢٦+٢٥+١٦+٦+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+٧+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+٨+١،

٢٦+٢٥+١٦+٨+٤+١، ٢٦+٢٥+١٦+٨+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+٩+١،

٢٦+٢٥+١٦+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٦+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+١٠+٩+١،

٢٦+٢٥+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٦+٢٥+١٦+١١+٩+١،

٢٦+٢٥+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٦+٢٥+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١+٢٧+٢٥+٢+١،

١٠ ٢٧+٢٥+٣+١، ٢٧+٢٥+٤+١، ٢٧+٢٥+٥+١، ٢٧+٢٥+٦+٥+١، ٢٧+٢٥+٧+٥+١،

٢٧+٢٥+٨+١، ٢٧+٢٥+٨+٤+١، ٢٧+٢٥+٨+٥+١، ٢٧+٢٥+٩+١، ٢٧+٢٥+٩+٤+١،

٢٧+٢٥+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٠+٩+١، ٢٧+٢٥+١٠+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٠+٩+٥+١،

٢٧+٢٥+١١+٩+١، ٢٧+٢٥+١١+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١١+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+١،

٢٧+٢٥+١٢+٢+١، ٢٧+٢٥+١٢+٣+١، ٢٧+٢٥+١٢+٤+١، ٢٧+٢٥+١٢+٥+١،

١٥ ٢٧+٢٥+١٢+٦+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+٧+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+٨+١،

٢٧+٢٥+١٢+٨+٤+١، ٢٧+٢٥+١٢+٨+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+٩+١،

٢٧+٢٥+١٢+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٢+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+١٠+٩+١،

٢٧+٢٥+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٢+١١+٩+١،

٢٧+٢٥+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+١،

٢٠ ٢٧+٢٥+١٤+٢+١، ٢٧+٢٥+١٤+٣+١، ٢٧+٢٥+١٤+٤+١، ٢٧+٢٥+١٤+٥+١،

٢٧+٢٥+١٤+٦+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+٧+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+٨+١،

٢٧+٢٥+١٤+٨+٤+١، ٢٧+٢٥+١٤+٨+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+٩+١،

٢٧+٢٥+١٤+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٤+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+١٠+٩+١،

٢٧+٢٥+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٤+١١+٩+١،

٢٥ ٢٧+٢٥+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+١،

٢٧+٢٥+١٦+٢+١، ٢٧+٢٥+١٦+٣+١، ٢٧+٢٥+١٦+٤+١، ٢٧+٢٥+١٦+٥+١،

٢٧+٢٥+١٦+٦+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+٧+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+٨+١،

٢٧+٢٥+١٦+٨+٤+١، ٢٧+٢٥+١٦+٨+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+٩+١،

٢٧+٢٥+١٦+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٦+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+١٠+٩+١،

٢٧+٢٥+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٧+٢٥+١٦+١١+٩+١،

٥ ٢٧+٢٥+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٧+٢٥+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١، ٢٨+٢٥+٢+١،

٢٨+٢٥+٣+١، ٢٨+٢٥+٤+١، ٢٨+٢٥+٥+١، ٢٨+٢٥+٦+٥+١، ٢٨+٢٥+٧+٥+١،

٢٨+٢٥+٨+١، ٢٨+٢٥+٨+٤+١، ٢٨+٢٥+٨+٥+١، ٢٨+٢٥+٩+١، ٢٨+٢٥+٩+٤+١،

٢٨+٢٥+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٠+٩+١، ٢٨+٢٥+١٠+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٠+٩+٥+١،

٢٨+٢٥+١١+٩+١، ٢٨+٢٥+١١+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١١+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+١،

١٠ ٢٨+٢٥+١٢+٢+١، ٢٨+٢٥+١٢+٣+١، ٢٨+٢٥+١٢+٤+١، ٢٨+٢٥+١٢+٥+١،

٢٨+٢٥+١٢+٦+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+٧+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+٨+١،

٢٨+٢٥+١٢+٨+٤+١، ٢٨+٢٥+١٢+٨+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+٩+١،

٢٨+٢٥+١٢+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٢+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+١٠+٩+١،

٢٨+٢٥+١٢+١٠+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٢+١٠+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٢+١١+٩+١،

١٥ ٢٨+٢٥+١٢+١١+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٢+١١+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+١،

٢٨+٢٥+١٤+٢+١، ٢٨+٢٥+١٤+٣+١، ٢٨+٢٥+١٤+٤+١، ٢٨+٢٥+١٤+٥+١،

٢٨+٢٥+١٤+٦+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+٧+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+٨+١،

٢٨+٢٥+١٤+٨+٤+١، ٢٨+٢٥+١٤+٨+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+٩+١،

٢٨+٢٥+١٤+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٤+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+١٠+٩+١،

٢٠ ٢٨+٢٥+١٤+١٠+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٤+١٠+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٤+١١+٩+١،

٢٨+٢٥+١٤+١١+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+١،

٢٨+٢٥+١٦+٢+١، ٢٨+٢٥+١٦+٣+١، ٢٨+٢٥+١٦+٤+١، ٢٨+٢٥+١٦+٥+١،

٢٨+٢٥+١٦+٦+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+٧+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+٨+١،

٢٨+٢٥+١٦+٨+٤+١، ٢٨+٢٥+١٦+٨+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+٩+١،

٢٥ ٢٨+٢٥+١٦+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٦+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+١٠+٩+١،

٢٨+٢٥+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٦+١٠+٩+٥+١، ٢٨+٢٥+١٦+١١+٩+١،

٢٨+٢٥+١٦+١١+٩+٤+١، ٢٨+٢٥+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١+٢+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٣+١+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٤+١+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٥+١+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٦+٥+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٧+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+٨+١+٢٩، ٢٩+٢٨+٢٥+٨+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+٩+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+٩+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٠+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٠+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٠+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١١+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١١+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٢+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٣+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٦+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٧+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٨+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٨+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٨+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٩+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+٩+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١٠+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١٠+٤+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١٠+٥+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١١+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١١+٤+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٢+١١+٥+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٢+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٣+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٦+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٧+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٨+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٨+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٨+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٩+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+٩+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١٠+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١٠+٤+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١٠+٥+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١١+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١١+٤+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٤+١١+٥+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٢+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٣+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٦+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٧+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٨+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٨+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٨+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٩+٤+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+٩+٥+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+١٠+٩+١، ٢٩+٢٨+٢٥+١٦+١٠+٤+٩+١،

،١+٩+١١+١٦+٢٥+٢٨+٢٩ ،١+٥+٩+١٠+١٦+٢٥+٢٨+٢٩

،١+٢+٣٠ ،١+٣٠ ،١+٥+٩+١١+١٦+٢٥+٢٨+٢٩ ،١+٤+٩+١١+١٦+٢٥+٢٨+٢٩

،١+٤+٨+٣٠ ،١+٨+٣٠ ،١+٥+٧+٣٠ ،١+٥+٦+٣٠ ،١+٥+٣٠ ،١+٤+٣٠ ،١+٣+٣٠

،١+٤+٩+١٠+٣٠ ،١+٩+١٠+٣٠ ،١+٥+٩+٣٠ ،١+٤+٩+٣٠ ،١+٩+٣٠ ،١+٥+٨+٣٠

،١+١٢+٣٠ ،١+٥+٩+١١+٣٠ ،١+٤+٩+١١+٣٠ ،١+٩+١١+٣٠ ،١+٥+٩+١٠+٣٠ ٥

،١+٥+٦+١٢+٣٠ ،١+٥+١٢+٣٠ ،١+٤+١٢+٣٠ ،١+٣+١٢+٣٠ ،١+٢+١٢+٣٠

،١+٩+١٢+٣٠ ،١+٥+٨+١٢+٣٠ ،١+٤+٨+١٢+٣٠ ،١+٨+١٢+٣٠ ،١+٥+٧+١٢+٣٠

،١+٤+٩+١٠+١٢+٣٠ ،١+٩+١٠+١٢+٣٠ ،١+٥+٩+١٢+٣٠ ،١+٤+٩+١٢+٣٠

،١+٤+٩+١١+١٢+٣٠ ،١+٩+١١+١٢+٣٠ ،١+٥+٩+١٠+١٢+٣٠

،١+٤+١٤+٣٠ ،١+٣+١٤+٣٠ ،١+٢+١٤+٣٠ ،١+١٤+٣٠ ،١+٥+٩+١١+١٢+٣٠ ١٠

،١+٤+٨+١٤+٣٠ ،١+٨+١٤+٣٠ ،١+٥+٧+١٤+٣٠ ،١+٥+٦+١٤+٣٠ ،١+٥+١٤+٣٠

،١+٥+٩+١٤+٣٠ ،١+٤+٩+١٤+٣٠ ،١+٩+١٤+٣٠ ،١+٥+٨+١٤+٣٠

،١+٩+١١+١٤+٣٠ ،١+٥+٩+١٠+١٤+٣٠ ،١+٤+٩+١٠+١٤+٣٠ ،١+٩+١٠+١٤+٣٠

،١+٢+١٦+٣٠ ،١+١٦+٣٠ ،١+٥+٩+١١+١٤+٣٠ ،١+٤+٩+١١+١٤+٣٠

،١+٥+٧+١٦+٣٠ ،١+٥+٦+١٦+٣٠ ،١+٥+١٦+٣٠ ،١+٤+١٦+٣٠ ،١+٣+١٦+٣٠ ١٥

،١+٤+٩+١٦+٣٠ ،١+٩+١٦+٣٠ ،١+٥+٨+١٦+٣٠ ،١+٤+٨+١٦+٣٠ ،١+٨+١٦+٣٠

،١+٥+٩+١٠+١٦+٣٠ ،١+٤+٩+١٠+١٦+٣٠ ،١+٩+١٠+١٦+٣٠ ،١+٥+٩+١٦+٣٠

،١+٣٠+٣١ ،١+٥+٩+١١+١٦+٣٠ ،١+٤+٩+١١+١٦+٣٠ ،١+٩+١١+١٦+٣٠

،١+٥+٦+٣٠+٣١ ،١+٥+٣٠+٣١ ،١+٤+٣٠+٣١ ،١+٣+٣٠+٣١ ،١+٢+٣٠+٣١

،١+٩+٣٠+٣١ ،١+٥+٨+٣٠+٣١ ،١+٤+٨+٣٠+٣١ ،١+٨+٣٠+٣١ ،١+٥+٧+٣٠+٣١ ٢٠

،١+٤+٩+١٠+٣٠+٣١ ،١+٩+١٠+٣٠+٣١ ،١+٥+٩+٣٠+٣١ ،١+٤+٩+٣٠+٣١

،١+٤+٩+١١+٣٠+٣١ ،١+٩+١١+٣٠+٣١ ،١+٥+٩+١٠+٣٠+٣١

،١+٣+١٢+٣٠+٣١ ،١+٢+١٢+٣٠+٣١ ،١+١٢+٣٠+٣١ ،١+٥+٩+١١+٣٠+٣١

،١+٥+٧+١٢+٣٠+٣١ ،١+٥+٦+١٢+٣٠+٣١ ،١+٥+١٢+٣٠+٣١ ،١+٤+١٢+٣٠+٣١

،١+٩+١٢+٣٠+٣١ ،١+٥+٨+١٢+٣٠+٣١ ،١+٤+٨+١٢+٣٠+٣١ ،١+٨+١٢+٣٠+٣١ ٢٥

،١+٩+١٠+١٢+٣٠+٣١ ،١+٥+٩+١٢+٣٠+٣١ ،١+٤+٩+١٢+٣٠+٣١

١+٩+١١+١٢+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١٠+١٢+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١٠+١٢+٣٠+٣١،

١+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١١+١٢+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١١+١٢+٣٠+٣١،

١+٥+١٤+٣٠+٣١، ١+٤+١٤+٣٠+٣١، ١+٣+١٤+٣٠+٣١، ١+٢+١٤+٣٠+٣١،

١+٨+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٧+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٦+١٤+٣٠+٣١،

١+٩+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٨+١٤+٣٠+٣١، ١+٤+٨+١٤+٣٠+٣١، ٥

١+٩+١٠+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١٤+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١٤+٣٠+٣١،

١+٩+١١+١٤+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١٠+١٤+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١٠+١٤+٣٠+٣١،

١+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١١+١٤+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١١+١٤+٣٠+٣١،

١+٥+١٦+٣٠+٣١، ١+٤+١٦+٣٠+٣١، ١+٣+١٦+٣٠+٣١، ١+٢+١٦+٣٠+٣١،

١+٨+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٧+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٦+١٦+٣٠+٣١، ١٠

١+٩+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٨+١٦+٣٠+٣١، ١+٤+٨+١٦+٣٠+٣١،

١+٩+١٠+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١٦+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١٦+٣٠+٣١،

١+٩+١١+١٦+٣٠+٣١، ١+٥+٩+١٠+١٦+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١٠+١٦+٣٠+٣١،

١+٣+٣٢، ١+٢+٣٢، ١+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٦+٣٠+٣١، ١+٤+٩+١١+١٦+٣٠+٣١،

١+٤+٨+٣٢، ١+٨+٣٢، ١+٥+٧+٣٢، ١+٥+٦+٣٢، ١+٥+٣٢، ١+٤+٣٢، ١٥

١+٤+٩+١٠+٣٢، ١+٩+١٠+٣٢، ١+٥+٩+٣٢، ١+٤+٩+٣٢، ١+٩+٣٢، ١+٥+٨+٣٢،

١+١٢+٣٢، ١+٥+٩+١١+٣٢، ١+٤+٩+١١+٣٢، ١+٩+١١+٣٢، ١+٥+٩+١٠+٣٢،

١+٥+٦+١٢+٣٢، ١+٥+١٢+٣٢، ١+٤+١٢+٣٢، ١+٣+١٢+٣٢، ١+٢+١٢+٣٢،

١+٩+١٢+٣٢، ١+٥+٨+١٢+٣٢، ١+٤+٨+١٢+٣٢، ١+٨+١٢+٣٢، ١+٥+٧+١٢+٣٢،

١+٤+٩+١٠+١٢+٣٢، ١+٩+١٠+١٢+٣٢، ١+٥+٩+١٢+٣٢، ١+٤+٩+١٢+٣٢، ٢٠

١+٩+١١+١٢+٣٢، ١+٥+٩+١٠+١٢+٣٢،

١+٤+١٤+٣٢، ١+٣+١٤+٣٢، ١+٢+١٤+٣٢، ١+١٤+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٢+٣٢،

١+٤+٨+١٤+٣٢، ١+٨+١٤+٣٢، ١+٥+٧+١٤+٣٢، ١+٥+٦+١٤+٣٢، ١+٥+١٤+٣٢،

١+٥+٩+١٤+٣٢، ١+٤+٩+١٤+٣٢، ١+٩+١٤+٣٢، ١+٥+٨+١٤+٣٢،

١+٩+١١+١٤+٣٢، ١+٥+٩+١٠+١٤+٣٢، ١+٤+٩+١٠+١٤+٣٢، ١+٩+١٠+١٤+٣٢، ٢٥

١+٢+١٦+٣٢، ١+١٦+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٤+٣٢، ١+٤+٩+١١+١٤+٣٢،

٣٢+١٦+٣+١، ٣٢+١٦+٤+١، ٣٢+١٦+٥+١، ٣٢+١٦+٦+٥+١، ٣٢+١٦+٧+٥+١،
٣٢+١٦+٨+١، ٣٢+١٦+٨+٤+١، ٣٢+١٦+٨+٥+١، ٣٢+١٦+٩+١، ٣٢+١٦+٩+٤+١،
٣٢+١٦+٩+٥+١، ٣٢+١٦+١٠+٩+١، ٣٢+١٦+١٠+٤+١، ٣٢+١٦+١٠+٩+٥+١،
٣٢+١٦+١١+٩+١، ٣٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١،
٣٢+١٧+٢+١، ٣٢+١٧+٣+١، ٣٢+١٧+٤+١، ٣٢+١٧+٥+١، ٣٢+١٧+٦+٥+١، ٥
٣٢+١٧+٧+٥+١، ٣٢+١٧+٨+١، ٣٢+١٧+٨+٤+١، ٣٢+١٧+٨+٥+١، ٣٢+١٧+٩+١،
٣٢+١٧+٩+٤+١، ٣٢+١٧+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٠+٩+١، ٣٢+١٧+١٠+٩+٤+١،
٣٢+١٧+١٠+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١١+٩+١، ٣٢+١٧+١١+٩+٤+١،
٣٢+١٧+١١+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٢+١، ٣٢+١٧+١٢+٢+١، ٣٢+١٧+١٢+٣+١،
٣٢+١٧+١٢+٤+١، ٣٢+١٧+١٢+٥+١، ٣٢+١٧+١٢+٥+٦+١، ٣٢+١٧+١٢+٧+٥+١، ١٠
٣٢+١٧+١٢+٨+١، ٣٢+١٧+١٢+٨+٤+١، ٣٢+١٧+١٢+٨+٥+١، ٣٢+١٧+١٢+٩+١،
٣٢+١٧+١٢+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٢+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٢+١٠+٩+١،
٣٢+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٢+١١+٩+١،
٣٢+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+١،
٣٢+١٧+١٤+٢+١، ٣٢+١٧+١٤+٣+١، ٣٢+١٧+١٤+٤+١، ٣٢+١٧+١٤+٥+١، ١٥
٣٢+١٧+١٤+٦+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+٧+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+٨+١،
٣٢+١٧+١٤+٨+٤+١، ٣٢+١٧+١٤+٨+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+٩+١،
٣٢+١٧+١٤+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٤+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+١٠+٩+١،
٣٢+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٤+١١+٩+١،
٣٢+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+١، ٢٠
٣٢+١٧+١٦+٢+١، ٣٢+١٧+١٦+٣+١، ٣٢+١٧+١٦+٤+١، ٣٢+١٧+١٦+٥+١،
٣٢+١٧+١٦+٦+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+٧+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+٨+١،
٣٢+١٧+١٦+٨+٤+١، ٣٢+١٧+١٦+٨+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+٩+١،
٣٢+١٧+١٦+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٦+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+١٠+٩+١،
٣٢+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٢+١٧+١٦+١١+٩+١، ٢٥
٣٢+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٢+١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١، ٣٢+٢٢+٢+١،

٣٢+٢٢+٣+١، ٣٢+٢٢+٤+١، ٣٢+٢٢+٥+١، ٣٢+٢٢+٦+٥+١، ٣٢+٢٢+٧+٥+١،

٣٢+٢٢+٨+١، ٣٢+٢٢+٨+٤+١، ٣٢+٢٢+٨+٥+١، ٣٢+٢٢+٩+١، ٣٢+٢٢+٩+٤+١،

٣٢+٢٢+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٠+٩+١، ٣٢+٢٢+١٠+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٠+٩+٥+١،

٣٢+٢٢+١١+٩+١، ٣٢+٢٢+١١+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١١+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+١،

٣٢+٢٢+١٢+٢+١، ٣٢+٢٢+١٢+٣+١، ٣٢+٢٢+١٢+٤+١، ٣٢+٢٢+١٢+٥+١، ٥

٣٢+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+٧+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+٨+١،

٣٢+٢٢+١٢+٨+٤+١، ٣٢+٢٢+١٢+٨+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+٩+١،

٣٢+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٢+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+١٠+٩+١،

٣٢+٢٢+١٢+١٠+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٢+١١+٩+١،

٣٢+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+١، ١٠

٣٢+٢٢+١٤+٢+١، ٣٢+٢٢+١٤+٣+١، ٣٢+٢٢+١٤+٤+١، ٣٢+٢٢+١٤+٥+١،

٣٢+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+٧+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+٨+١،

٣٢+٢٢+١٤+٨+٤+١، ٣٢+٢٢+١٤+٨+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+٩+١،

٣٢+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٤+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+١٠+٩+١،

٣٢+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٤+١١+٩+١، ١٥

٣٢+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+١،

٣٢+٢٢+١٦+٢+١، ٣٢+٢٢+١٦+٣+١، ٣٢+٢٢+١٦+٤+١، ٣٢+٢٢+١٦+٥+١،

٣٢+٢٢+١٦+٦+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+٧+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+٨+١،

٣٢+٢٢+١٦+٨+٤+١، ٣٢+٢٢+١٦+٨+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+٩+١،

٣٢+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٦+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+١٠+٩+١، ٢٠

٣٢+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٢+٢٢+١٦+١١+٩+١،

٣٢+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٢+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٢+٣٠+١، ٣٢+٣٠+٢+١،

٣٢+٣٠+٣+١، ٣٢+٣٠+٤+١، ٣٢+٣٠+٥+١، ٣٢+٣٠+٦+٥+١، ٣٢+٣٠+٧+٥+١،

٣٢+٣٠+٨+١، ٣٢+٣٠+٨+٤+١، ٣٢+٣٠+٨+٥+١، ٣٢+٣٠+٩+١، ٣٢+٣٠+٩+٤+١،

٣٢+٣٠+٩+٥+١، ٣٢+٣٠+١٠+٩+١، ٣٢+٣٠+١٠+٩+٤+١، ٣٢+٣٠+١٠+٩+٥+١، ٢٥

٣٢+٣٠+١١+٩+١، ٣٢+٣٠+١١+٩+٤+١، ٣٢+٣٠+١١+٩+٥+١، ٣٢+٣٠+١٢+١،

١+٢+١٢+٣٠+٣٢، ١+٣+١٢+٣٠+٣٢، ١+٤+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+١٢+٣٠+٣٢،
١+٥+٦+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+٧+١٢+٣٠+٣٢، ١+٨+١٢+٣٠+٣٢،
١+٤+٨+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+٨+١٢+٣٠+٣٢، ١+٩+١٢+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٢+٣٠+٣٢، ١+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٢، ١+٩+١١+١٢+٣٠+٣٢، ٥
١+٤+٩+١١+١٢+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٢+٣٠+٣٢، ١+١٤+٣٠+٣٢،
١+٢+١٤+٣٠+٣٢، ١+٣+١٤+٣٠+٣٢، ١+٤+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+١٤+٣٠+٣٢،
١+٥+٦+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+٧+١٤+٣٠+٣٢، ١+٨+١٤+٣٠+٣٢،
١+٤+٨+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+٨+١٤+٣٠+٣٢، ١+٩+١٤+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٤+٣٠+٣٢، ١+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٢، ١٠
١+٤+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٢، ١+٩+١١+١٤+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١١+١٤+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٤+٣٠+٣٢، ١+١٦+٣٠+٣٢،
١+٢+١٦+٣٠+٣٢، ١+٣+١٦+٣٠+٣٢، ١+٤+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+١٦+٣٠+٣٢،
١+٥+٦+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+٧+١٦+٣٠+٣٢، ١+٨+١٦+٣٠+٣٢،
١+٤+٨+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+٨+١٦+٣٠+٣٢، ١+٩+١٦+٣٠+٣٢، ١٥
١+٤+٩+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٦+٣٠+٣٢، ١+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٢، ١+٩+١١+١٦+٣٠+٣٢،
١+٤+٩+١١+١٦+٣٠+٣٢، ١+٥+٩+١١+١٦+٣٠+٣٢، ١+٣٣، ١+٢+٣٣، ١+٣+٣٣،
١+٤+٣٣، ١+٥+٣٣، ١+٥+٦+٣٣، ١+٥+٧+٣٣، ١+٨+٣٣، ١+٤+٨+٣٣،
١+٥+٨+٣٣، ١+٩+٣٣، ١+٤+٩+٣٣، ١+٥+٩+٣٣، ١+٩+١٠+٣٣، ١+٤+٩+١٠+٣٣، ٢٠
١+٥+٩+١٠+٣٣، ١+٩+١١+٣٣، ١+٤+٩+١١+٣٣، ١+٥+٩+١١+٣٣، ١+١٢+٣٣،
١+٢+١٢+٣٣، ١+٣+١٢+٣٣، ١+٤+١٢+٣٣، ١+٥+١٢+٣٣، ١+٥+٦+١٢+٣٣،
١+٥+٧+١٢+٣٣، ١+٨+١٢+٣٣، ١+٤+٨+١٢+٣٣، ١+٥+٨+١٢+٣٣، ١+٩+١٢+٣٣،
١+٤+٩+١٢+٣٣، ١+٥+٩+١٢+٣٣، ١+٩+١٠+١٢+٣٣، ١+٤+٩+١٠+١٢+٣٣،
١+٥+٩+١٠+١٢+٣٣، ١+٩+١١+١٢+٣٣، ١+٤+٩+١١+١٢+٣٣، ٢٥
١+٥+٩+١١+١٢+٣٣، ١+١٤+٣٣، ١+٢+١٤+٣٣، ١+٣+١٤+٣٣، ١+٤+١٤+٣٣،

٣٣+١٤+١+٥، ٣٣+١٤+١+٥+٦، ٣٣+١٤+١+٥+٧، ٣٣+١٤+١+٨، ٣٣+١٤+١+٤+٨،
٣٣+١٤+١+٥+٨، ٣٣+١٤+١+٩، ٣٣+١٤+١+٤+٩، ٣٣+١٤+١+٥+٩،
٣٣+١٤+١+٩+١٠، ٣٣+١٤+١+٤+٩+١٠، ٣٣+١٤+١+٥+٩+١٠، ٣٣+١٤+١+٩+١١،
٣٣+١٤+١+٤+٩+١١، ٣٣+١٤+١+٥+٩+١١، ٣٣+١٦+١، ٣٣+١٦+١+٢،
٣٣+١٦+١+٣، ٣٣+١٦+١+٤، ٣٣+١٦+١+٥، ٣٣+١٦+١+٥+٦، ٣٣+١٦+١+٥+٧،
٣٣+١٦+١+٨، ٣٣+١٦+١+٤+٨، ٣٣+١٦+١+٥+٨، ٣٣+١٦+١+٩، ٣٣+١٦+١+٤+٩،
٣٣+١٦+١+٥+٩، ٣٣+١٦+١+٩+١٠، ٣٣+١٦+١+٤+٩+١٠، ٣٣+١٦+١+٥+٩+١٠،
٣٣+١٦+١+٩+١١، ٣٣+١٦+١+٤+٩+١١، ٣٣+١٦+١+٥+٩+١١، ٣٣+١٧+١،
٣٣+١٧+١+٢، ٣٣+١٧+١+٣، ٣٣+١٧+١+٤، ٣٣+١٧+١+٥، ٣٣+١٧+١+٥+٦،
٣٣+١٧+١+٥+٧، ٣٣+١٧+١+٨، ٣٣+١٧+١+٤+٨، ٣٣+١٧+١+٥+٨، ٣٣+١٧+١+٩،
٣٣+١٧+١+٤+٩، ٣٣+١٧+١+٥+٩، ٣٣+١٧+١+٩+١٠، ٣٣+١٧+١+٤+٩+١٠،
٣٣+١٧+١+٥+٩+١٠، ٣٣+١٧+١+٩+١١، ٣٣+١٧+١+٤+٩+١١،
٣٣+١٧+١+٥+٩+١١، ٣٣+١٧+١+١٢، ٣٣+١٧+١+٢+١٢، ٣٣+١٧+١+٣+١٢،
٣٣+١٧+١+٤+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٦+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٧+١٢،
٣٣+١٧+١+٨+١٢، ٣٣+١٧+١+٤+٨+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٨+١٢، ٣٣+١٧+١+٩+١٢،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١٢، ٣٣+١٧+١+٩+١٠+١٢،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١٠+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١٠+١٢، ٣٣+١٧+١+٩+١١+١٢،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١١+١٢، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١١+١٢، ٣٣+١٧+١+١٤،
٣٣+١٧+١+٢+١٤، ٣٣+١٧+١+٣+١٤، ٣٣+١٧+١+٤+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+١٤،
٣٣+١٧+١+٥+٦+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+٧+١٤، ٣٣+١٧+١+٨+١٤،
٣٣+١٧+١+٤+٨+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+٨+١٤، ٣٣+١٧+١+٩+١٤،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١٤، ٣٣+١٧+١+٩+١٠+١٤،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١٠+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١٠+١٤، ٣٣+١٧+١+٩+١١+١٤،
٣٣+١٧+١+٤+٩+١١+١٤، ٣٣+١٧+١+٥+٩+١١+١٤، ٣٣+١٧+١+١٦،
٣٣+١٧+١+٢+١٦، ٣٣+١٧+١+٣+١٦، ٣٣+١٧+١+٤+١٦، ٣٣+١٧+١+٥+١٦،
٣٣+١٧+١+٥+٦+١٦، ٣٣+١٧+١+٥+٧+١٦، ٣٣+١٧+١+٨+١٦،

١+٤+٨+١٦+١٧+٣٣، ١+٥+٨+١٦+١٧+٣٣، ١+٩+١٦+١٧+٣٣،

١+٤+٩+١٦+١٧+٣٣، ١+٥+٩+١٦+١٧+٣٣، ١+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣،

١+٤+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣، ١+٥+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣، ١+٩+١١+١٦+١٧+٣٣،

١+٤+٩+١١+١٦+١٧+٣٣، ١+٥+٩+١١+١٦+١٧+٣٣، ١+٢٢+٣٣، ١+٢+٢٢+٣٣،

٥ ١+٣+٢٢+٣٣، ١+٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٢٢+٣٣، ١+٥+٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٧+٢٢+٣٣،

١+٨+٢٢+٣٣، ١+٤+٨+٢٢+٣٣، ١+٥+٨+٢٢+٣٣، ١+٩+٢٢+٣٣، ١+٤+٩+٢٢+٣٣،

١+٥+٩+٢٢+٣٣، ١+٩+١٠+٢٢+٣٣، ١+٤+٩+١٠+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٠+٢٢+٣٣،

١+٩+١١+٢٢+٣٣، ١+٤+٩+١١+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١١+٢٢+٣٣، ١+١٢+٢٢+٣٣،

١+٢+١٢+٢٢+٣٣، ١+٣+١٢+٢٢+٣٣، ١+٤+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+١٢+٢٢+٣٣،

١٠ ١+٥+٦+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+٧+١٢+٢٢+٣٣، ١+٨+١٢+٢٢+٣٣،

١+٤+٨+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+٨+١٢+٢٢+٣٣، ١+٩+١٢+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٢+٢٢+٣٣، ١+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣، ١+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣، ١+١٤+٢٢+٣٣،

١٥ ١+٢+١٤+٢٢+٣٣، ١+٣+١٤+٢٢+٣٣، ١+٤+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+١٤+٢٢+٣٣،

١+٥+٦+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٧+١٤+٢٢+٣٣، ١+٨+١٤+٢٢+٣٣،

١+٤+٨+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٨+١٤+٢٢+٣٣، ١+٩+١٤+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٤+٢٢+٣٣، ١+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣، ١+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣،

٢٠ ١+٤+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣، ١+١٦+٢٢+٣٣،

١+٢+١٦+٢٢+٣٣، ١+٣+١٦+٢٢+٣٣، ١+٤+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+١٦+٢٢+٣٣،

١+٥+٦+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٧+١٦+٢٢+٣٣، ١+٨+١٦+٢٢+٣٣،

١+٤+٨+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٨+١٦+٢٢+٣٣، ١+٩+١٦+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٦+٢٢+٣٣، ١+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣،

٢٥ ١+٤+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣، ١+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣،

١+٤+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣، ١+٥+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣، ١+٣٠+٣٣، ١+٢+٣٠+٣٣،

٣٣+٣٠+٣+١، ٣٣+٣٠+٤+١، ٣٣+٣٠+٥+١، ٣٣+٣٠+٦+٥+١، ٣٣+٣٠+٧+٥+١،
٣٣+٣٠+٨+١، ٣٣+٣٠+٨+٤+١، ٣٣+٣٠+٨+٥+١، ٣٣+٣٠+٩+١، ٣٣+٣٠+٩+٤+١،
٣٣+٣٠+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٠+٩+١، ٣٣+٣٠+١٠+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٠+٩+٥+١،
٣٣+٣٠+١١+٩+١، ٣٣+٣٠+١١+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١١+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+١،
٣٣+٣٠+١٢+٢+١، ٣٣+٣٠+١٢+٣+١، ٣٣+٣٠+١٢+٤+١، ٣٣+٣٠+١٢+٥+١، ٥
٣٣+٣٠+١٢+٦+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+٧+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+٨+١،
٣٣+٣٠+١٢+٨+٤+١، ٣٣+٣٠+١٢+٨+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+٩+١،
٣٣+٣٠+١٢+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٢+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+١،
٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+١،
٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+١، ١٠
٣٣+٣٠+١٤+٢+١، ٣٣+٣٠+١٤+٣+١، ٣٣+٣٠+١٤+٤+١، ٣٣+٣٠+١٤+٥+١،
٣٣+٣٠+١٤+٦+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+٧+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+٨+١،
٣٣+٣٠+١٤+٨+٤+١، ٣٣+٣٠+١٤+٨+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+٩+١،
٣٣+٣٠+١٤+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٤+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+١،
٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+١، ١٥
٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+١،
٣٣+٣٠+١٦+٢+١، ٣٣+٣٠+١٦+٣+١، ٣٣+٣٠+١٦+٤+١، ٣٣+٣٠+١٦+٥+١،
٣٣+٣٠+١٦+٦+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+٧+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+٨+١،
٣٣+٣٠+١٦+٨+٤+١، ٣٣+٣٠+١٦+٨+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+٩+١،
٣٣+٣٠+١٦+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٦+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+١، ٢٠
٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+١،
٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١، ٣٤+٣٣+٢+١،
٣٤+٣٣+٣+١، ٣٤+٣٣+٤+١، ٣٤+٣٣+٥+١، ٣٤+٣٣+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٧+٥+١،
٣٤+٣٣+٨+١، ٣٤+٣٣+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+٩+١، ٣٤+٣٣+٩+٤+١،
٣٤+٣٣+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٠+٩+١، ٣٤+٣٣+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٢٥
٣٤+٣٣+١١+٩+١، ٣٤+٣٣+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+١،

٣٤+٣٣+١٢+٢+١، ٣٤+٣٣+١٢+٣+١، ٣٤+٣٣+١٢+٤+١، ٣٤+٣٣+١٢+٥+١،

٣٤+٣٣+١٢+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+٧+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+٨+١،

٣٤+٣٣+١٢+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+١٢+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+٩+١،

٣٤+٣٣+١٢+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٢+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+١،

٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+١، ٥

٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+١،

٣٤+٣٣+١٤+٢+١، ٣٤+٣٣+١٤+٣+١، ٣٤+٣٣+١٤+٤+١، ٣٤+٣٣+١٤+٥+١،

٣٤+٣٣+١٤+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+٧+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+٨+١،

٣٤+٣٣+١٤+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+١٤+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+٩+١،

٣٤+٣٣+١٤+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٤+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+١، ١٠

٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+١،

٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+١،

٣٤+٣٣+١٦+٢+١، ٣٤+٣٣+١٦+٣+١، ٣٤+٣٣+١٦+٤+١، ٣٤+٣٣+١٦+٥+١،

٣٤+٣٣+١٦+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+٧+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+٨+١،

٣٤+٣٣+١٦+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+١٦+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+٩+١، ١٥

٣٤+٣٣+١٦+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٦+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+١،

٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+١،

٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١،

٣٤+٣٣+١٧+٢+١، ٣٤+٣٣+١٧+٣+١، ٣٤+٣٣+١٧+٤+١، ٣٤+٣٣+١٧+٥+١،

٣٤+٣٣+١٧+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+٧+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+٨+١، ٢٠

٣٤+٣٣+١٧+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+١٧+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+٩+١،

٣٤+٣٣+١٧+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٧+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+١،

٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+١،

٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٢+١،

٣٤+٣٣+١٧+١٢+٢+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٢+٣+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٢+٤+١، ٢٥

٣٤+٣٣+١٧+١٢+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٢+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+١٧+١٢+٧+٥+١،

١+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٤،

١+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٤،

١+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٤،

١+٥+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٤، ١+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ٥

١+٢+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٣+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+١٤+١٧+٣٣+٣٤،

١+٥+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٦+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٧+١٤+١٧+٣٣+٣٤،

١+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٤،

١+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٤،

١+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١٠

١+٥+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٤، ١+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٢+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٣+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٥+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٦+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٧+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١٥

١+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٤+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٥+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٤، ١+٢٢+٣٣+٣٤،

١+٢+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٣+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٤+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٢٢+٣٣+٣٤، ٢٠

١+٥+٦+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٧+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٨+٢٢+٣٣+٣٤،

١+٤+٨+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٨+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٩+٢٢+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٤،

١+٤+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٥+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٤، ١+١٢+٢٢+٣٣+٣٤، ٢٥

١+٢+١٢+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٣+١٢+٢٢+٣٣+٣٤، ١+٤+١٢+٢٢+٣٣+٣٤،

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٧+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+١، ٥

٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٢+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٣+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٧+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٥+١، ١٠

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٢+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٣+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٧+٥+١، ١٥

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٥+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+١،

٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١، ٢٠

٣٤+٣٣+٣٠+٢+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٣+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٤+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٥+١،

٣٤+٣٣+٣٠+٦+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٧+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٨+١،

٣٤+٣٣+٣٠+٨+٤+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٨+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٩+١،

٣٤+٣٣+٣٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٣٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+١،

٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+١، ٢٥

٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٤+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٥+١، ٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١،

١+٤+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٣+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٢+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٧+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٦+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+٤+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ٥

١+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٤

١+٤+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٣+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٢+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٧+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٦+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ١٠

١+٥+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+٤+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٤

١+٤+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٣+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٢+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ١٥

١+٥+٧+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٦+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+١٦+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٤

١+٤+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٤

١+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٥+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ٢٠

١+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٤ ، ١+٤+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٤

١+٥+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٤+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٣+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٢+٣٣+٣٤+٣٥

١+٨+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٧+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٦+٣٣+٣٤+٣٥

١+٩+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٨+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٤+٨+٣٣+٣٤+٣٥

١+٩+١٠+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٩+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٤+٩+٣٣+٣٤+٣٥ ٢٥

١+٩+١١+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٥+٩+١٠+٣٣+٣٤+٣٥ ، ١+٤+٩+١٠+٣٣+٣٤+٣٥

٣٥+٣٤+٣٣+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+١+

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٢+١، ٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+٤+١،

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٥+١، ٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٨+١، ٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٨+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+٨+٥+١،

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٩+١، ٣٥+٣٤+١٢+٣٣+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+٩+٥+١، ٥

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+١٢+٣٣+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٢+١، ٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+٤+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٥+١، ٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+٧+٥+١، ١٠

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٨+١، ٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٨+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+٨+٥+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٩+١، ٣٥+٣٤+١٤+٣٣+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+١٤+٣٣+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+١، ١٥

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٢+١، ٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+٤+١،

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٥+١، ٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٨+١، ٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٨+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+٨+٥+١،

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٩+١، ٣٥+٣٤+١٦+٣٣+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+٤+١، ٢٠

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+١٦+٣٣+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١،

٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٢+١، ٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+٤+١،

٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٥+١، ٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٨+١، ٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٨+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+٨+٥+١، ٢٥

٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٩+١، ٣٥+٣٤+١٧+٣٣+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٥+١ ٥

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٦+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١ ١٠

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٥+١

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٧+٥+١، ١٥

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+١، ٢٠

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+٤+١، ٢٥

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+١+٤، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٥+١،

٥ ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٦+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٧+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+١،

١٠ ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٢+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٧+٥+١،

١٥ ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+١،

٢٠ ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٤+١،

٢٥ ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٥+١، ٥

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٥+٦+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١، ١٠

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٦+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٧+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٨+٤+١، ١٥

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٢+١، ٢٠

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٣+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+٥+١، ٢٥

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+١+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٧+٥+١، ٥

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+١+١٠

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٢+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٣+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٦+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٧+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+٤+١، ١٥

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+٥+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+١+١،

٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٥+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٥+١، ٢٠

٣٦+٣٤+٣٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٧+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٨+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٤+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٤+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٠+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٤+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١١+٩+١، ٢٥

٣٦+٣٤+٣٣+٤+١١+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٨+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٨+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٨+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٨+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٨+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٨+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٨+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٨+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٦+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١١+٩+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٢+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٢+٣+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٧+٥+١، ٥
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+٤+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+٩+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+١، ١٠
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٣+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٧+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+٤+١، ١٥
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+٩+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ٢٠
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٣+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٧+٥+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+٤+١،
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+١، ٢٥
٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٣+١،

٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٦+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٧+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٠+٩+٥+١،

١٠ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٢+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٤+١،

١٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٢+١١+٩+٥+١،

٢٠ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٣+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+١،

٢٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+١+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٤+١١+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٣+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٥+١،

٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٤+١،

١٠ ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+١+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٢٢+١٦+١١+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٣+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٦+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٧+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٨+٤+١،

١٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٠+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١١+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٢+١،

٢٠ ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٣+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+٩+٥+١،

٢٥ ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+١+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+١+٤، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٣+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٢+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٣+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٦+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٧+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٨+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+٩+٥+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+١،

٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٦+٣٤+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١،

٣٧+٣٣+٢+١، ٣٧+٣٣+٣+١، ٣٧+٣٣+٤+١، ٣٧+٣٣+٥+١، ٣٧+٣٣+٦+٥+١،

٣٧+٣٣+٧+٥+١، ٣٧+٣٣+٨+١، ٣٧+٣٣+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+٨+٥+١، ٣٧+٣٣+٩+١،

٣٧+٣٣+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٠+٩+١، ٣٧+٣٣+١٠+٩+٤+١،

٣٧+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١١+٩+١، ٣٧+٣٣+١١+٩+٤+١،

٣٧+٣٣+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+١+٢، ٣٧+٣٣+١٢+٣+١،

٣٧+٣٣+١٢+٤+١، ٣٧+٣٣+١٢+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+٧+٥+١،

٣٧+٣٣+١٢+٨+١، ٣٧+٣٣+١٢+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+١٢+٨+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+٩+١،

٣٧+٣٣+١٢+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٢+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+١٠+٩+١،

٣٧+٣٣+١٢+١٠+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٢+١١+٩+١،

٣٧+٣٣+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+١،

٣٧+٣٣+١٤+٢+١، ٣٧+٣٣+١٤+٣+١، ٣٧+٣٣+١٤+٤+١، ٣٧+٣٣+١٤+٥+١،

٣٧+٣٣+١٤+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+٧+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+٨+١، ٥

٣٧+٣٣+١٤+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+١٤+٨+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+٩+١،

٣٧+٣٣+١٤+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٤+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+١٠+٩+١،

٣٧+٣٣+١٤+١٠+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٤+١١+٩+١،

٣٧+٣٣+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+١،

٣٧+٣٣+١٦+٢+١، ٣٧+٣٣+١٦+٣+١، ٣٧+٣٣+١٦+٤+١، ٣٧+٣٣+١٦+٥+١، ١٠

٣٧+٣٣+١٦+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+٧+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+٨+١،

٣٧+٣٣+١٦+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+١٦+٨+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+٩+١،

٣٧+٣٣+١٦+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٦+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+١٠+٩+١،

٣٧+٣٣+١٦+١٠+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٦+١١+٩+١،

٣٧+٣٣+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١، ١٥

٣٧+٣٣+١٧+٢+١، ٣٧+٣٣+١٧+٣+١، ٣٧+٣٣+١٧+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+٥+١،

٣٧+٣٣+١٧+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+٧+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+٨+١،

٣٧+٣٣+١٧+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+٨+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+٩+١،

٣٧+٣٣+١٧+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٠+٩+١،

٣٧+٣٣+١٧+١٠+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١١+٩+١، ٢٠

٣٧+٣٣+١٧+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+١،

٣٧+٣٣+١٧+١٢+٢+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٣+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٤+١،

٣٧+٣٣+١٧+١٢+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٧+٥+١،

٣٧+٣٣+١٧+١٢+٨+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٨+٥+١،

٣٧+٣٣+١٧+١٢+٩+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+٩+٥+١، ٢٥

٣٧+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+١، ٣٧+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٤+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٢+١٠+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٢+١١+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٢+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٣+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٤+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٦+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٧+٥+١،

٥ ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٨+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٨+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٨+٥+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٩+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+٩+٥+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٤+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١٠+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٤+١١+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١،

١٠ ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٢+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٣+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٤+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٦+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٧+٥+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٨+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٨+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٨+٥+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٩+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+٩+٥+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+٤+١،

١٥ ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١٠+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+١،

١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+١٧+١٦+١١+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+٢+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٣+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٥+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+٦+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٧+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٨+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+٨+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٨+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٩+١،

٢٠ ١+٣٧+٣٣+٢٢+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٠+٩+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+١٠+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٠+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١١+٩+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+١١+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١١+٩+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٢+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٣+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٤+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٦+٥+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٧+٥+١،

٢٥ ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٨+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٨+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٨+٥+١،

١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٩+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٩+٤+١، ١+٣٧+٣٣+٢٢+١٢+٩+٥+١،

،١+٤+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٧

،١+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٤+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٣+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٢+١٤+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٧+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٦+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ٥

،١+٥+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٤+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٧

،١+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٧ ١٠

،١+٤+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٣+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٢+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٧+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٦+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٤+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ١٥

،١+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٧

،١+٥+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٣+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٢+٣٠+٣٣+٣٧

،١+٨+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٧+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٦+٣٠+٣٣+٣٧

،١+٩+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٨+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٨+٣٠+٣٣+٣٧ ٢٠

،١+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+٣٠+٣٣+٣٧

،١+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٧

،١+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٧

،١+٤+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٣+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٢+١٢+٣٠+٣٣+٣٧

،١+٥+٧+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+٦+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٥+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ٢٥

،١+٥+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٤+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٧ ،١+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٧

٣٧+٣٣+٣٠+١٢+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٢+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٢+٩+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٤+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٢+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٢+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٣+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٤+١، ٥

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٧+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٨+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٨+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+٩+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٤+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+١، ١٠

٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٤+١١+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٢+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٣+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٤+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٦+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٧+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٨+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٨+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٨+٥+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+٩+٥+١، ١٥

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٤+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١٠+٩+٥+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+١،

٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٤+١، ٣٧+٣٣+٣٠+١٦+١١+٩+٥+١، ٣٨+٣٣+١،

٣٨+٣٣+٢+١، ٣٨+٣٣+٣+١، ٣٨+٣٣+٤+١، ٣٨+٣٣+٥+١، ٣٨+٣٣+٦+٥+١،

٣٨+٣٣+٧+٥+١، ٣٨+٣٣+٨+١، ٣٨+٣٣+٨+٤+١، ٣٨+٣٣+٨+٥+١، ٣٨+٣٣+٩+١، ٢٠

٣٨+٣٣+٩+٤+١، ٣٨+٣٣+٩+٥+١، ٣٨+٣٣+١٠+٩+١، ٣٨+٣٣+١٠+٩+٤+١،

٣٨+٣٣+١٠+٩+٥+١، ٣٨+٣٣+١١+٩+١، ٣٨+٣٣+١١+٩+٤+١،

٣٨+٣٣+١١+٩+٥+١، ٣٨+٣٣+١٢+١+١، ٣٨+٣٣+١٢+٢+١، ٣٨+٣٣+١٢+٣+١،

٣٨+٣٣+١٢+٤+١، ٣٨+٣٣+١٢+٥+١، ٣٨+٣٣+١٢+٦+٥+١، ٣٨+٣٣+١٢+٧+٥+١،

٣٨+٣٣+١٢+٨+١، ٣٨+٣٣+١٢+٨+٤+١، ٣٨+٣٣+١٢+٨+٥+١، ٣٨+٣٣+١٢+٩+١، ٢٥

٣٨+٣٣+١٢+٩+٤+١، ٣٨+٣٣+١٢+٩+٥+١، ٣٨+٣٣+١٢+١٠+٩+١،

١+٩+١١+١٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١٠+١٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٠+١٢+٣٣+٣٨،

١+١٤+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١١+١٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٢+٣٣+٣٨،

١+٥+١٤+٣٣+٣٨، ١+٤+١٤+٣٣+٣٨، ١+٣+١٤+٣٣+٣٨، ١+٢+١٤+٣٣+٣٨،

١+٨+١٤+٣٣+٣٨ ١+٥+٧+١٤+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+١٤+٣٣+٣٨،

١+٩+١٤+٣٣+٣٨ ١+٥+٨+١٤+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٤+٣٣+٣٨، ٥

١+٩+١٠+١٤+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٤+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٤+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٤+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٠+١٤+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٠+١٤+٣٣+٣٨،

١+١٦+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١١+١٤+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٤+٣٣+٣٨،

١+٥+١٦+٣٣+٣٨، ١+٤+١٦+٣٣+٣٨، ١+٣+١٦+٣٣+٣٨، ١+٢+١٦+٣٣+٣٨،

١+٨+١٦+٣٣+٣٨ ١+٥+٧+١٦+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+١٦+٣٣+٣٨، ١٠

١+٩+١٦+٣٣+٣٨ ١+٥+٨+١٦+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٦+٣٣+٣٨،

١+٩+١٠+١٦+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٦+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٦+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٦+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٠+١٦+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٠+١٦+٣٣+٣٨،

١+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١١+١٦+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٦+٣٣+٣٨،

١+٥+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٣+١٧+٣٣+٣٨، ١+٢+١٧+٣٣+٣٨، ١٥

١+٨+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٧+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٩+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٨+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٧+٣٣+٣٨،

١+٩+١٠+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٧+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٠+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٠+١٧+٣٣+٣٨،

١+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١١+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٧+٣٣+٣٨، ٢٠

١+٤+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٣+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ١+٢+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٧+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٦+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٤+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ١+٨+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٤+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ١+٩+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+٤+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ٢٥

١+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٨ ١+٥+٩+١٠+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٢+١٧+٣٣+٣٨،

١+٤+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٣+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٢+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٧+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٨+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٨ ٥ ١+٤+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٩+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٤+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١٠+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٤+١٧+٣٣+٣٨،

١+٤+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٣+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٢+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٧+١٦+١٧+٣٣+٣٨ ١٠ ١+٥+٦+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٨+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٩+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٤+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١٠+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٢٢+٣٣+٣٨ ١٥ ١+٥+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+١٦+١٧+٣٣+٣٨،

١+٥+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٣+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٨+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٧+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٩+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٨+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٨ ٢٠ ١+٥+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١٠+٢٢+٣٣+٣٨،

١+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٩+١١+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٤+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٣+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٢+١٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٥+٧+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+٦+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٥+١٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٥+٨+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٤+٨+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٨+١٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٥+٩+١٢+٢٢+٣٣+٣٨ ٢٥ ١+٤+٩+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٩+١٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٤+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٨، ١+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٨،

١+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١٠+١٢+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١١+١٢+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٤+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٣+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٢+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٧+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٦+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٨+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ٥

١+٥+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٩+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٤+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١٠+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١١+١٤+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٤+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٣+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٢+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١٠

١+٥+٧+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٦+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٨+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٩+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٤+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١٠+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١٥

١+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١١+١٦+٢٢+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٣+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٨+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٧+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٩+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٨+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٨+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+٣٠+٣٣+٣٨ ، ٢٠

١+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١٠+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١١+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٤+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٣+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٢+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٧+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+٦+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٥+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،

١+٥+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٨+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ٢٥

١+٥+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٤+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ، ١+٩+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،

،١+٤+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٩+١٠+١٢+٣٠+٣٣+٣٨

،١+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٩+١١+١٢+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٤+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٣+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٢+١٤+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٧+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٦+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ٥

،١+٥+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٨+١٤+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٩+١٤+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٤+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٩+١٠+١٤+٣٠+٣٣+٣٨

،١+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٩+١١+١٤+٣٠+٣٣+٣٨ ١٠

،١+٤+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٣+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٢+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٧+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٦+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٨+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٩+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٤+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ١٥

،١+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٥+٩+١٠+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٣٣+٣٩ ،١+٥+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٨ ،١+٤+٩+١١+١٦+٣٠+٣٣+٣٨

،١+٥+٦+٣٣+٣٩ ،١+٥+٣٣+٣٩ ،١+٤+٣٣+٣٩ ،١+٣+٣٣+٣٩ ،١+٢+٣٣+٣٩

،١+٩+٣٣+٣٩ ،١+٥+٨+٣٣+٣٩ ،١+٤+٨+٣٣+٣٩ ،١+٨+٣٣+٣٩ ،١+٥+٧+٣٣+٣٩

،١+٤+٩+١٠+٣٣+٣٩ ،١+٩+١٠+٣٣+٣٩ ،١+٥+٩+٣٣+٣٩ ،١+٤+٩+٣٣+٣٩ ٢٠

،ال١+٥+٩+١٠+٣٣+٣٩.

الوصف التفصيلي:

استخدام الاختصارات التالية في جميع أنحاء الوصف والأمثلة:

Ac أسيتيل acetyl

AcOH حمض أسيتيك acetic acid

Alloc أليل أوكسي كربونيل allyloxycarbonyl

aq. مائي aqueous

Boc تيرت- بيوتوكسي كربونيل tert-butoxycarbonyl

Bs ٤- برومو بنزين سلفونيل (بروسيلات) 4-bromobenzenesulfonyl (brosylate)

Cbz بنزيل أوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl

CC عمود كروماتوجراف column chromatography فوق جل سيليكا silica gel

CDI ١، ١'- كربونيل داي إيميدازول 1,1'-carbonyldiimidazole

Cipro سيبروفلوكساسين ciprofloxacin

Cy سيكلو هكسيل cyclohexyl

DAD اكتشاف المصفوفة الثنائية الصمام diode array detection

dba داي بنزيليدين أسيتون dibenzylideneacetone

DCE ١، ٢-داي كلورو إيثان 1,2-dichloroethane

DCM داي كلورو ميثان dichloromethane

DMAP ٤- داي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine

DME ١، ٢- داي ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane

DMF N، N- داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide

DMSO داي ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide

DPPA داي فينيل فوسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide

DPPF ١، ١′- بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين -1,1′ bis(diphenylphosphino)ferrocene

EA إيثيل أسيتات ethyl acetate

EDC N-(٣- داي ميثيل أمينو بروبيل)-N′- إيثيل كربوداي إيميد هيدرو كلوريد -N(3- dimethylaminopropyl)-N′-ethylcarbodiimide hydrochloride

ELSD كاشف تبعثر ضوء بالتبخير evaporative light scattering detector

ESI تأيين بالرش الإلكتروني electron spray ionisation

eq. مكافئ equivalent

Et إيثيل ethyl

EtOH إيثانول ethanol

Hept هبتان heptane

Hex هكسان hexane

HPLC كروماتوجراف سائل عالي الضغط high pressure liquid chromatography

HV ظروف التفريغ العالي high vacuum conditions

IT درجة الحرارة الداخلية internal temperature

LC الكروماتوجراف السائل liquid chromatography

Me ميثيل methyl

MeCN أسيتونيتريل acetonitrile

MeOH ميثانول methanol

MS مطياف كتلي mass spectroscopy

Ms ميثان سلفونيل (ميسيل) methanesulfonyl (mesyl)

Nf نونا فلورو بيوتان سلفونيل nonafluorobutanesulfonyl

NMR راتنج مغناطيسي نووي Nuclear Magnetic Resonance

Ns ٤- نيترو بنزين سلفونيل (نوسيلات) 4-nitrobenzenesulfonyl (nosylate)

org. عضوي organic

PCy3 تراي سيكلو هكسيل فوسفين tricyclohexylphosphine

Pd/C بالاديوم palladium على كربون carbon

Pd(OH)2/C بالاديوم داي هيدروكسيد palladium dihydroxide على كربون

PEPPSI™-IPr [١، ٣- بيس (٢، ٦- داي أيزو بروبيل فينيل) إيميدازول -٢- يليدين](٣- كلورو بيريديل) بالاديوم (II) داي كلوريد [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride

Ph فينيل phenyl

PMB ٤- ميثوكسي بنزيل 4-methoxybenzyl

HPLC تحضيري كروماتوجراف سائل عالي الضغط تحضيري preparative

Pyr بيريدين pyridine

Q-phos ١، ٢، ٣، ٤، ٥-بنتا فينيل -١'-(داي-تيرت- بيوتيل فوسفينو) فيروسين 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)ferrocene

rt درجة حرارة الغرفة

sat. مشبع

SK-CC01-A معقد ٢′-(داي ميثيل أمينو)-٢- باي فينيل يل- بالاديوم (II) كلوريد داي نوربورنيل فوسفين 2′-(dimethylamino)-2-biphenylyl-palladium(II) chloride dinorbornylphosphine complex

S-Phos ٢- داي سيكلو هكسيل فوسفينو-٢′، ٦′- داي ميثوكسي باي فينيل 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-dimethoxybiphenyl

TBAF تترا -n- بيوتيل أمونيوم فلوريد tetra-n-butylammonium fluoride

TBDMS تيرت- بيوتيل داي ميثيل سيليل tert-butyldimethylsilyl

TBDPS تيرت- بيوتيل داي فينيل سيليل tert-butyldiphenylsilyl

TBME تيرت- بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether

tBu تيرت- بيوتيل tert-butyl

TEA تراي إيثيل أمين triethylamine

Tf تراي فلورو ميثان سلفونيل (ترايفيليل) trifluoromethanesulfonyl (triflyl)

TFA تراي فلورو أسيتيك حمض trifluoroacetic acid

THF تترا هيدروفيوران tetrahydrofuran

TLC كروماتوجراف بطبقة رقيقة thin layer chromatography

tR زمن الاحتجاز retention time

Ts بارا-تولوين سلفونيل para-toluenesulfonyl

XantPhos ٤، ٥- بيس (داي فينيل فوسفينو)-٩، ٩- داي ميثيل زانثين 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

تقنيات التفاعل العامة General reaction techniques:

تقنية التفاعل العامة General reaction technique ١ (الأمينة الاختزالية reductive amination):

يتم تنفيذ التفاعل بين الأمين والألدهيد aldehyde أو كيتون ketone في نظام مذيب solvent system مما يسمح إزالة الماء المشكل خلال الوسائل المادية أو الكيميائية physical or chemical means (على سبيل المثال المذيب-الماء solvent-water ناتج أزيوتروبي azeotrope أو وجود عوامل تجفيف drying agents مثل النخائل الجزيئية molecular sieves، MgSO4 أو Na2SO4). يكون ذلك المذيب solvent نمطياً عبارة عن تولوين toluene، Hex، THF، DCM أو DCE أو خليط من مذيبات solvents مثل DCE/MeOH. يمكن تحفيز التفاعل بواسطة بقايا من حمض (عادةً AcOH). يتم خفض مركب الإيمين الوسيط intermediate imine باستخدام عوامل اختزال reducing agent مناسبة (على سبيل المثال NaBH4، NaBH3CN، أو NaBH(OAc)3 أو خلال هدرجة hydrogenation فوق محفز معدن نبيل noble metal catalyst مثل Pd/C. يتم تنفيذ التفاعل بين -١٠ درجة مئوية و ١١٠ درجة مئوية، بشكل مفضل بين ٠ درجة مئوية و ٦٠ درجة مئوية. يمكن تنفيذ التفاعل أيضاً في قدر واحد. يمكن تنفيذه أيضاً في مذيبات بروتونية protic solvents مذيبات مثل MeOH أو ماء في وجود معقد بيكولين-بوران picoline-borane complex (Sato et al., Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906).

تقنية التفاعل العامة ٢ (إزالة مجموعة حماية الأمينو amino protecting groups):

يتم إزالة مجموعات حماية Cbz بواسطة التحلل المائي hydrogenolysis فوق محفز معدن نبيل (على سبيل المثال Pd/C أو Pd(OH)2/C). يتم إزالة مجموعة Boc تحت ظروف التحميض acidic conditions مثل HCl في مذيب عضوي org. solvent مثل MeOH أو دايوكسان dioxane، أو TFA نظيف أو مخفف في مذيب مثل DCM. يتم إزالة مجموعة Alloc في وجود تتراكيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم tetrakis(triphenylphosphine) palladium (٠) في وجود مادة كسح كاتيونية أللیل allyl cation scavenger مثل مورفولين morpholine، داي

ميدون dimedone أو تراي بيوتيل قصدير هيدريد tributyltin hydride بين ٠ درجة مئوية و ٥٠ درجة مئوية في مذيب مثل THF. يتم إزالة مجموعة ٤- ميثوكسي بنزيل 4-methoxybenzyl باستخدام TFA نظيف أو مخفف في مذيب مثل DCM. تم وصف الطرق العامة الإضافية لإزالة مجموعات حماية الأمين في T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (1999), 494-653 (الناشر: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

تقنية التفاعل العامة ٣ (اقتران Suzuki coupling Suzuki):

يتم تفاعل الهاليد العطري aromatic halide (نمطياً بروميد bromide، كلوريد أو يوديد) باستخدام مشتق حمض البورونيك boronic acid المطلوب أو مكافئه إستر بورونات boronate ester equivalent (على سبيل المثال، بيناكول إستر pinacol ester) في وجود بالاديوم محفز palladium catalyst، قاعدة مثل K2CO3، Cs2CO3، K3PO4، tBuONa أو tBuOK بين ٢٠ و ١٢٠ درجة مئوية في مذيب مثل تولوين toluene، THF، دايوكسان dioxane، DME أو DMF، عادةً في وجود الماء (٢٠ إلى ٥٠ %). تكون أمثلة محفزات البالاديوم النمطية typical palladium catalysts هي معقدات تراي أريل فوسفين بالاديوم triarylphosphine palladium complexes مثل Pd(PPh3)4. يمكن تحضير تلك المحفزات catalysts أيضاً في المعمل من مصدر بالاديوم مشترك common palladium source مثل Pd(OAc)2 أو Pd2(dba)3 ومركب ترابطي ligand مثل تراي ألكيل فوسفينات trialkylphosphines (على سبيل المثال، PCy3 أو P(tBu)3)، داي ألكيل فوسفينو باي فينيلات dialkylphosphinobiphenyls (على سبيل المثال، S-Phos) أو فيروسينيل فوسفينات ferrocenylphosphines (على سبيل المثال، Q-phos). على نحو بديل، يمكن استخدام محفز متاح تجارياً commercially available precatalyst معتمد على بالاداسيكيل palladacycle (على سبيل المثال، SK-CC01-A) أو معقدات كاربين بحلقة N غير متجانسة N-heterocyclic carbene complexes (على سبيل المثال، PEPPSITM-IPr). يمكن إجراء التفاعل أيضاً باستخدام التراي فيلات العطري aromatic triflate المقابل. يمكن وصف اختلافات أخرى من التفاعل في Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483, Bellina et

al., Synthesis (2004), 2419–2440, Mauger and Mignani, Aldrichimica Acta (2006), 39, 17–24, Kantchev et al., Aldrichimica Acta (2006), 39, 97–111, Fu, Acc. Chem. Res. (2008), 41, 1555–1564، وتم ذكر المراجع في هذه الوثيقة.

تقنية التفاعل العامة ٤ (إزالة مجموعات حماية الهيدروكسي hydroxy protecting groups):

يتم إزالة مجموعات السيليل إيثر silyl ether groups سواء باستخدام مصادر أنيون فلوريد fluoride anion sources مثل TBAF في THF بين ٠ درجة مئوية و+٤٠ درجة مئوية أو HF في MeCN بين ٠ درجة مئوية و+٤٠ درجة مئوية أو باستخدام ظروف التحميض مثل AcOH في THF/MeOH أو HCl في MeOH. تم تقديم طرق إضافية لإزالة مجموعات TBDMS و TBDPS في T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (1999), 133–139 and 142–143 على التوالي (الناشر: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.). تم وصف الطرق العامة الإضافية لإزالة مجموعات حماية الكحول في T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (1999), 23–147 (الناشر: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

تقنية التفاعل العامة ٥ (تنشيط الكحول alcohol activation):

تم تفاعل الكحول باستخدام MsCl، TfCl، BsCl، NfCl، NsCl أو TsCl في وجود قاعدة مثل TEA في مذيب بروتوني جاف dry aprotic solvent مثل Pyr، THF أو DCM بين -٣٠ درجة مئوية و+٥٠ درجة مئوية. في حالة يمكن استخدام التريفلات triflate أو ميسيلات mesylate، Tf2O أو Ms2O أيضاً.

تقنية التفاعل العامة ٦ (تكوين مشتقات يودو iodo، كلورو chloro أو برومو bromo):

يمكن أن تتفاعل السلفونات sulfonates الناتجة باستخدام تقنية التفاعل العامة ٥ مع صوديوم هالوجينيد sodium halogenide مثل NaI أو NaBr في MeCN أو DMF بين ٤٠ درجة مئوية و١٢٠ درجة مئوية، توصيل مشتقات اليوديد iodide derivatives المقابلة. على نحو

بديل يمكن الحصول على البروميدات bromides أو الكلوريدات chlorides المقابلة أيضاً بواسطة تفاعل مشتقات الكحول المقابلة باستخدام PBr3 أو PCl3 على التوالي.

طرق التحضير العامة:

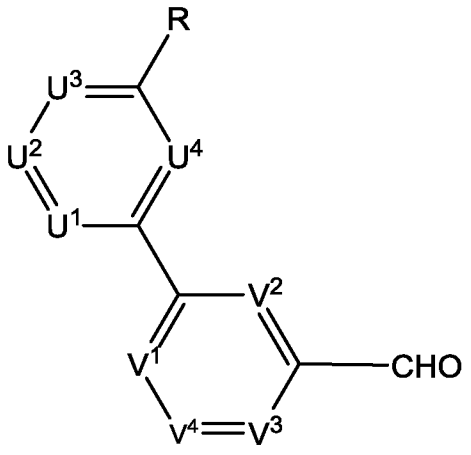
تحضير المركبات بالصيغة I:

يمكن تصنيع المركبات بالصيغة I بواسطة الطريقة المقدمة أدناه، بواسطة الطريقة المقدمة في الأمثلة أو بواسطة الطرق المناظرة analogous methods. يمكن أن تتغير ظروف التفاعل المثالية Optimum reaction conditions باستخدام مواد التفاعل reactants الخاصة أو المذيبات المستخدمة، ولكن يمكن تحديد تلك الظروف بواسطة شخص ماهر في المجال بواسطة إجراءات مثالية روتينية.

تصف الأجزاء الفرعية أ) إلى هـ) هنا أدناه الطرق العامة لتحضير المركبات بالصيغة I. إن لم يتم الإشارة إلى خلاف ذلك، تكون المجموعات العامة R، U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3، V4، W، X وQ كما تم تعريفها للصيغة I. يتم الإشارة إلى الطرق التخليقية العامة General synthetic methods المستخدمة بشكل متكرر في جميع أنحاء السياق أدناه ووصفها في الجزء أعلاه بعنوان "تقنيات تفاعل عامة". في بعض الحالات يمكن أن تكون المجموعات العامة المعينة غير متوافقة مع التجميعة الموضحة في الإجراءات والمخططات أدناه وسوف تتطلب استخدام مجموعات حامية. يكون استخدام مجموعات الحماية معروف جيداً في المجال (انظر على سبيل المثال "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

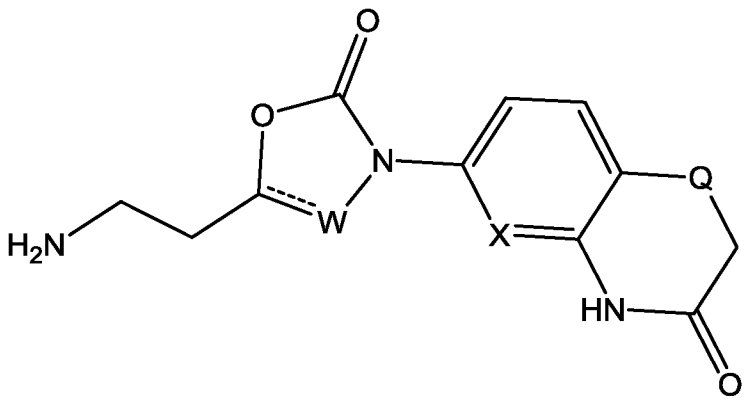
يمكن الحصول على المركبات بالصيغة I بواسطة:

تفاعل مركب بالصيغة II



II

حيث R، U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3 وV4 تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، مع مركب بالصيغة III

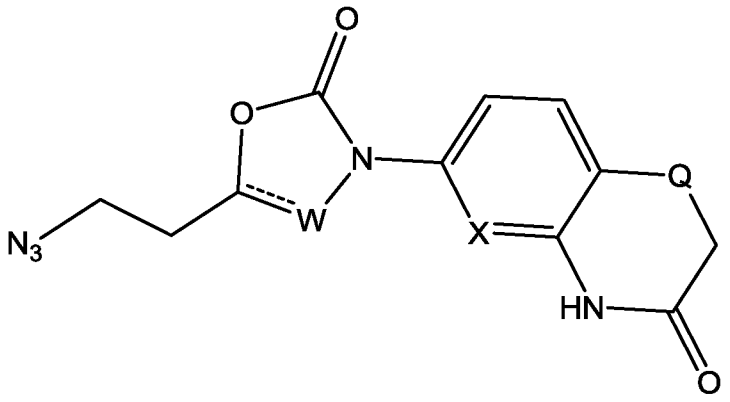


ه

III

حيث W، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، باستخدام تقنية التفاعل العامة ١؛ أو

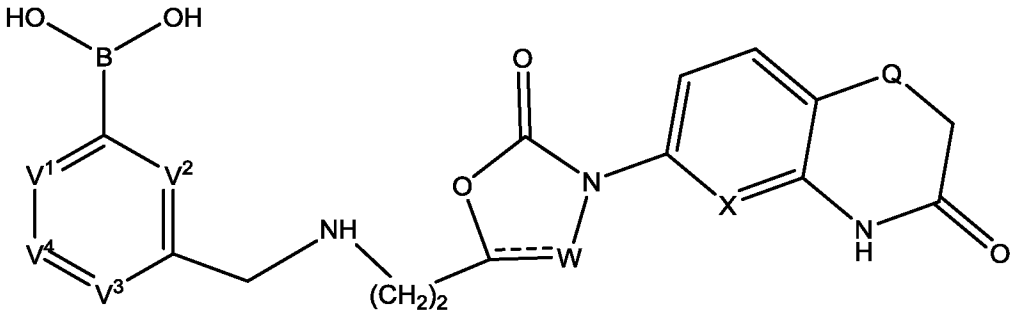
تفاعل مركب بالصيغة IV



IV

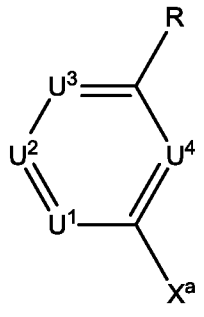
حيث W، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، مع PPh3 تتبع التفاعل مع مركب بالصيغة II كما تم تعريفها في الجزء أ)، باستخدام تقنية التفاعل العامة ١؛ أو

٥ تفاعل مركب بالصيغة V



V

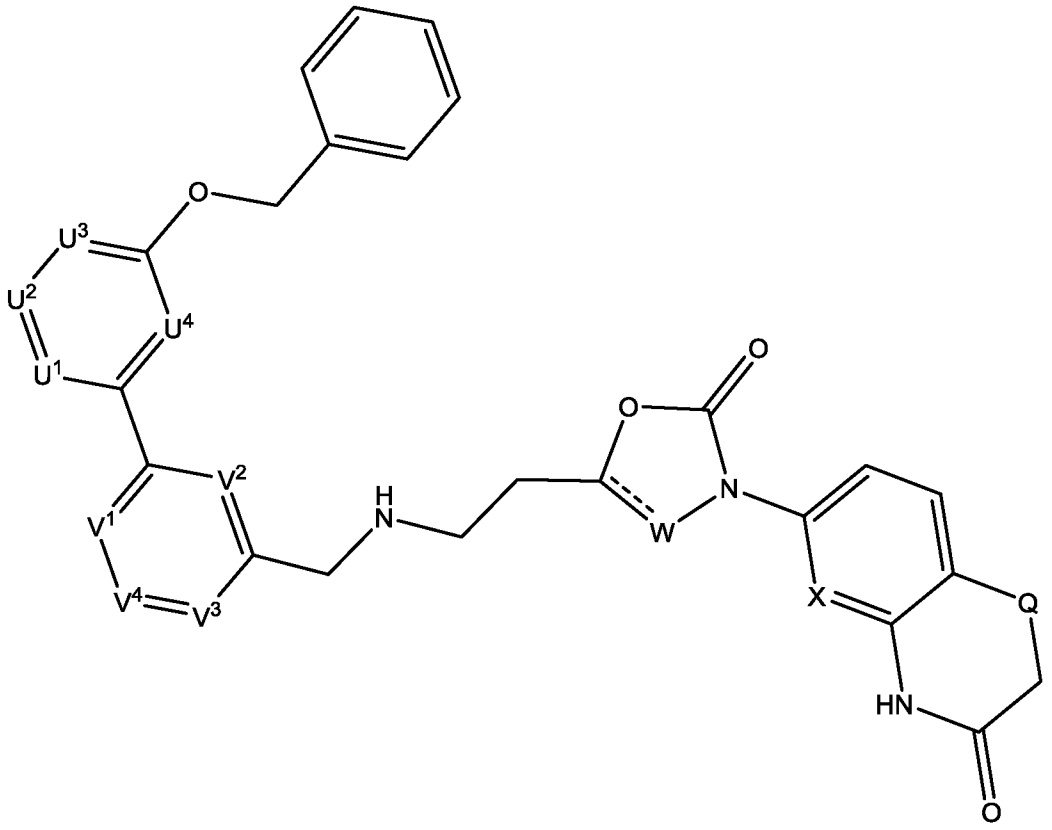
حيث V1، V2، V3، V4، W، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، مع مركب بالصيغة VI



١٠ VI

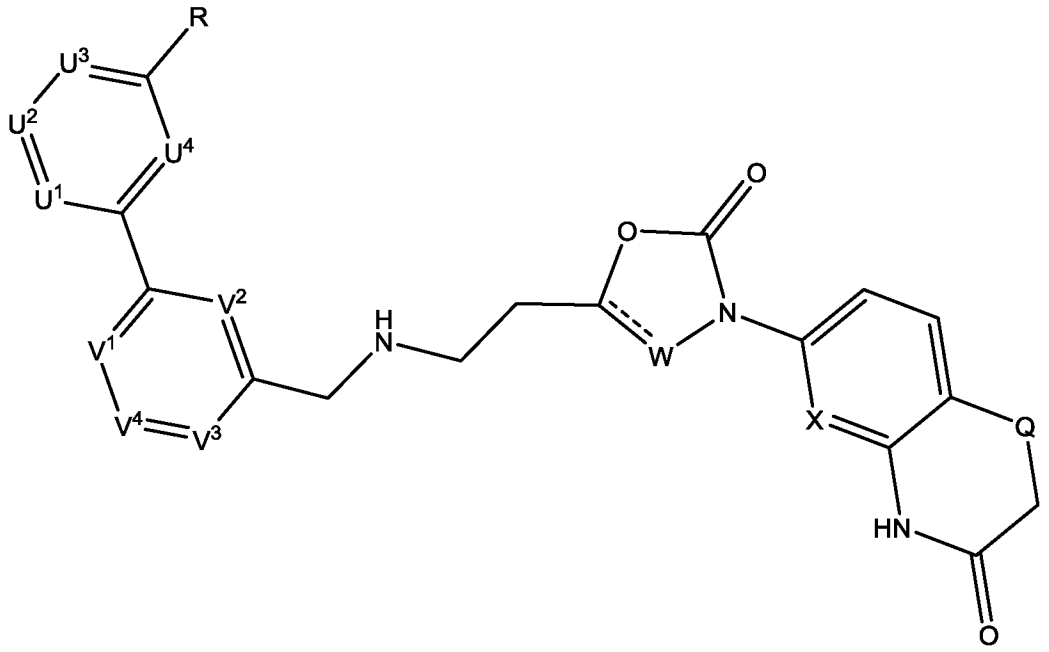
حيث U1، U2، U3، U4 وR لها نفس المعاني الخاصة كما في الصيغة I وXa تمثل إما هالوجين مثل بروم أو OTf، باستخدام تقنية التفاعل العامة ٣؛ أو

الهدرجة hydrogenating، باستخدام تقنية التفاعل العامة ٤، مركب بالصيغة VII



٥ VII

حيث U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3، V4، W، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، أو مركب بالصيغة VIIa

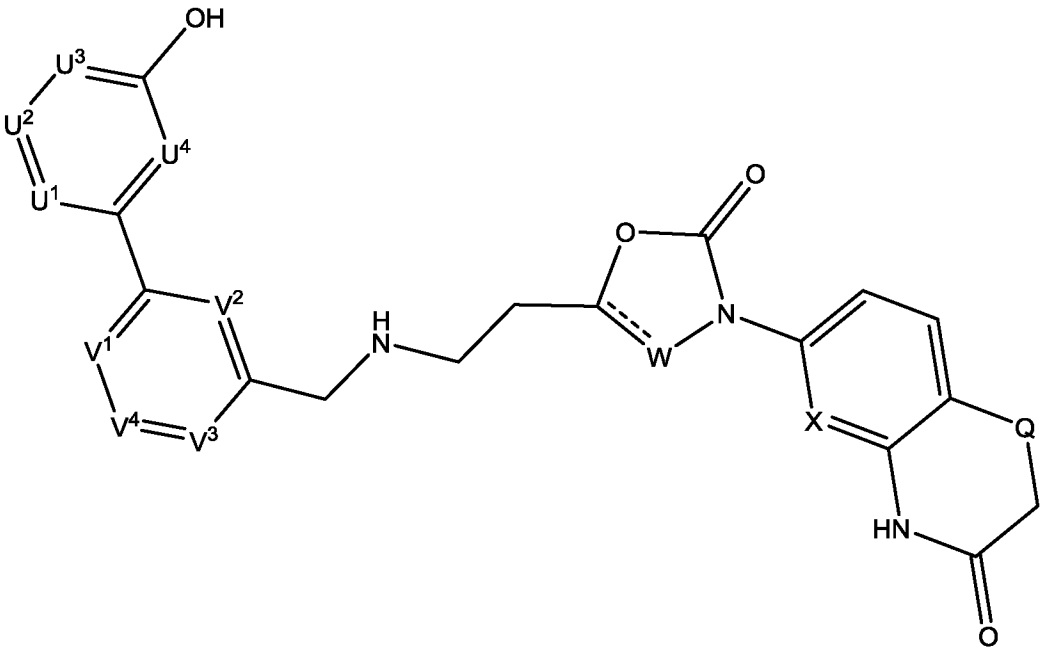


VIIa

حيث واحدة من U1، U2، U3، U4، V1 وV2 تمثل ذرة كربون تحمل مجموعة بنزيل أوكسي benzyloxy group (باقي U1، U2، U3، U4، V1 وV2 تكون كما تم تعريفها في الصيغة I) و R، V3، V4، W، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، حتى يتم الحصول على مشتقات الهيدروكسي المقابلة بالصيغة I؛ أو

٥

تفاعل مركب بالصيغة VIII



VIII

حيث U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3، V4، W، X و Q تكون كما تم تعريفها في الصيغة I باستخدام ألكلة alkylating مثل ميثيل يوديد methyl iodide أو داي ميثيل كبريتات dimethylsulphate في وجود قاعدة base مثل Na2CO3، K2CO3، DBU، NaH أو في وجود تراي إيثيل كلورو سيلان triethylchlorosilane بين ٢٠ درجة مئوية و ١٠٠ درجة مئوية، للحصول على مركبات بالصيغة I حيث R هي ميثوكسي، حيث يمكن حماية الأمين القاعدي اختيارياً قبل ونزع حمايتها بعد تفاعل الألكلة alkylation reaction بواسطة الطرق المعروفة بصفة عامة.

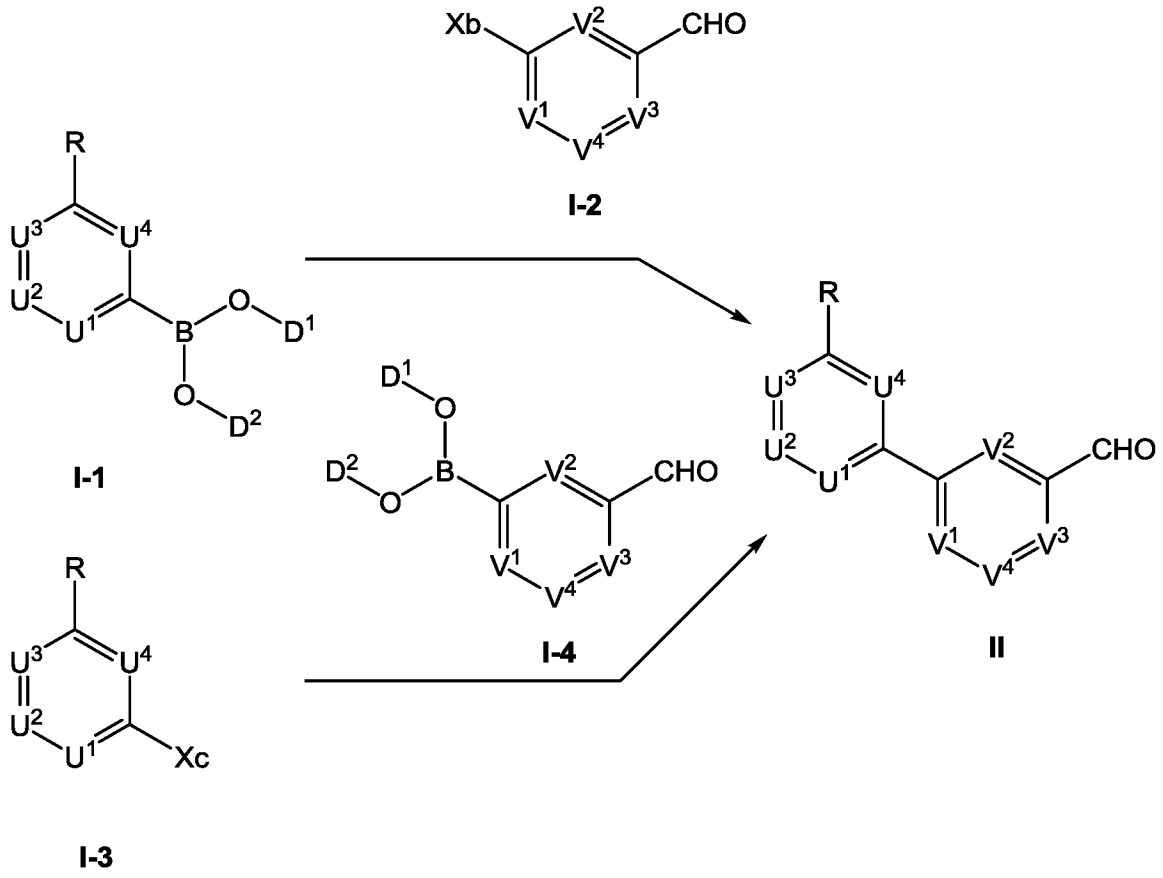
يمكن تحويل المركبات بالصيغة I بالتالي الناتجة، حسب الرغبة، إلى أملاحها، وبشكل ملحوظ إلى أملاحها المقبولة صيدلانياً باستخدام الطرق القياسية.

بالإضافة لذلك، متى تم الحصول على المركبات بالصيغة I في صورة خلائط من المتشاكلات، يمكن فصل المتشاكلات enantiomers باستخدام الطرق المعروفة لأحد المهرة في المجال، على سبيل المثال ن طريق تكوين وفصل الأملاح مزدوجة التجاسم diastereomeric salts أو بواسطة HPLC فوق طور ثابت كيرالي chiral stationary phase مثل عمود Regis Whelk-O1(R,R) (١٠ ميكرو متر)، عمود Daicel ChiralCel OD-H (٥-١٠ ميكرو متر)، أو عمود Daicel ChiralPak IA (١٠ ميكرو متر) أو AD-H (٥ ميكرو متر). تكون الظروف النمطية لـ HPLC الكيرالي هي خلطي متساوي التأثير isocratic mixture من مادة تصفية A eluent (EtOH)، في وجود أو غياب أمين amine مثل TEA، داي إيثيل أمين diethylamine) ومادة تصفية B (Hex)، عند معدل تدفق flow rate ٠,٨ إلى ١٥٠ مل/ دقيقة.

تحضير المركبات الوسيطة للتخليق synthesis intermediates بالصيغ II، III، IV، V، VI، VII، VIIa و VIII:

مركبات بالصيغة II:

يمكن تحضير المركبات بالصيغة II تكون متوفرة تجارياً أو كما تم عرضه باختصار في المخطط ١ هنا أدناه.



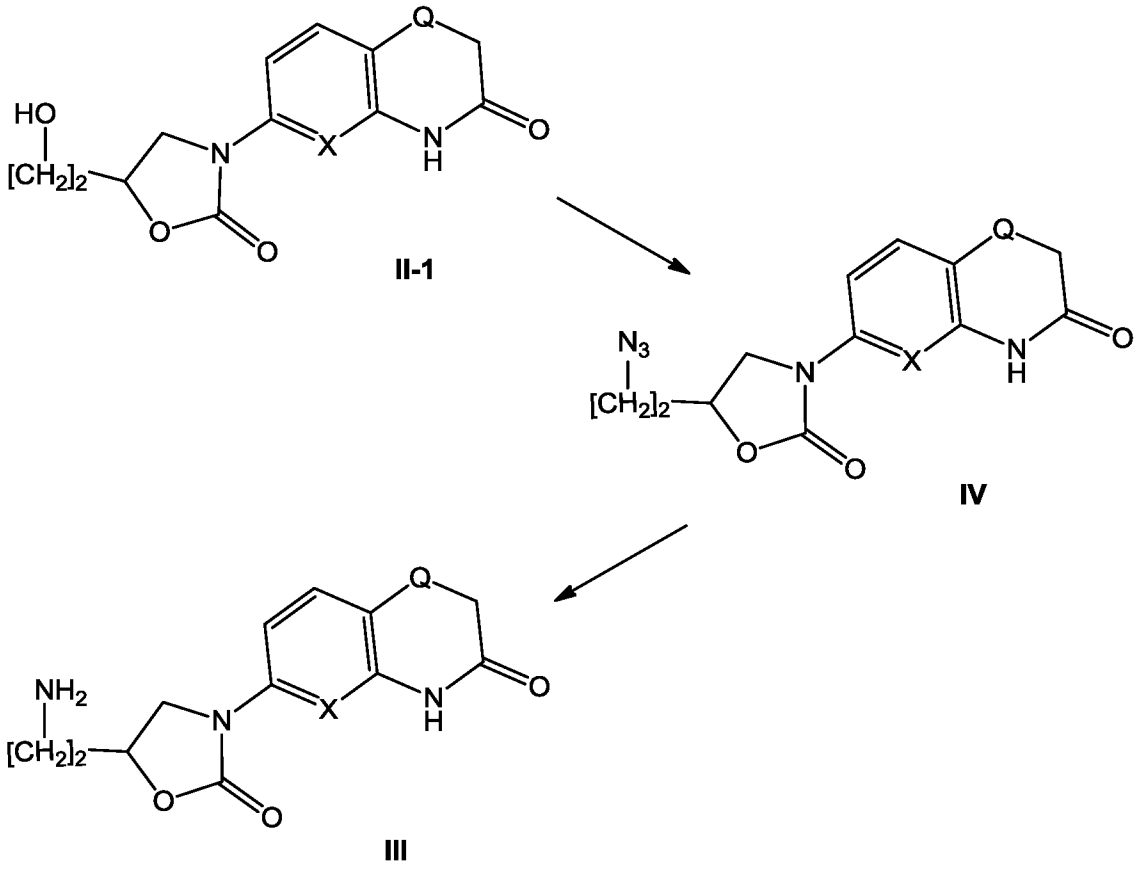
المخطط ١

٥ في المخطط ١، R، U1، U2، U3، U4، V1، V2، V3 وV4 تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، Xb وXc تمثل هالوجين مثل بروم أو كلور وD1 وD2 تمثل H، ميثيل أو إيثيل أو D1 وD2 سوياً تمثل CH2C(Me)2CH2 أو C(Me)2C(Me)2.

يمكن أن تتفاعل إسترات أو أحماض البورونيك boronic esters or acids بالصيغة I-1 مع الألدهيد aldehydes بالصيغة I-2 باستخدام تقنية التفاعل العامة ٣. على نحو بديل، يمكن أن ١٠ تتفاعل إسترات أو أحماض البورونيك بالصيغة I-4 مع المشتقات المهلجنة halogenated derivatives بالصيغة I-3 باستخدام تقنية التفاعل العامة ٣.

مركبات بالصيغ III وIV:

يمكن تحضير المركبات بالصيغ III وIV حيث لا يمثل الخط المنقط رابطة إما كما تم وصفه في أو بطريقة مناظرة لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٢٦٠٢٤/٢٠٠٨، وبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ أو براءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠، أو كما تم عرضها باختصار في المخطط ٢ هنا أدناه.



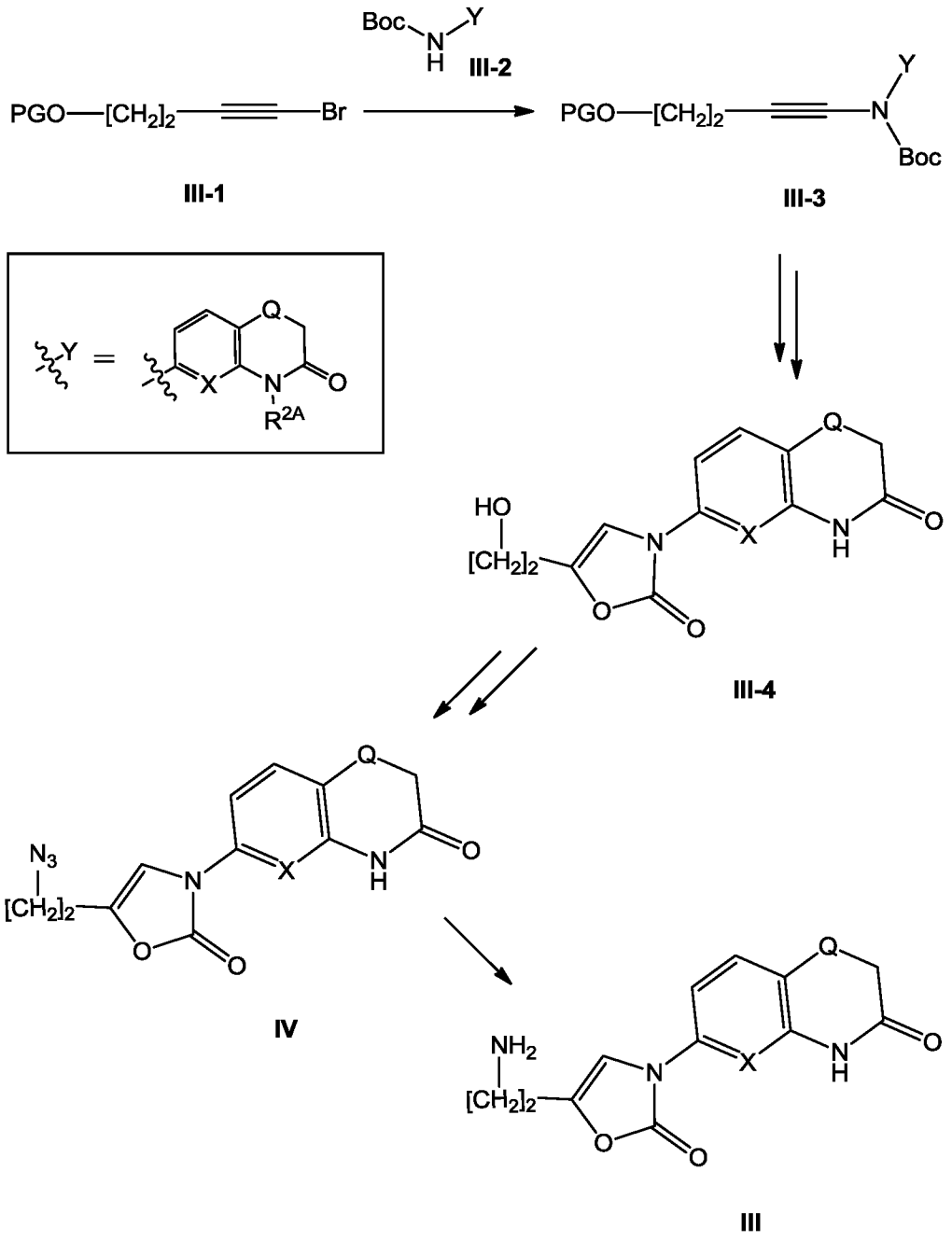
المخطط ٢

في المخطط ٢، X وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I.

يمكن أن تتفاعل مشتقات الكحول alcohol derivatives بالصيغة II-1 مع مركب بالصيغة Cl-SO2RA حيث RA تمثل ميثيل، تراي فلورو ميثيل trifluoromethyl أو توليل tolyl باستخدام تقنية التفاعل العامة ٥. يمكن أن تتفاعل السلفونات sulfonates الناتجة اختيارياً مع NaI باستخدام تقنية التفاعل العامة ٦، ويمكن أن تتفاعل المركبات الوسيطة الناتجة (سلفونات أو يوديديات iodides) بعد ذلك مع NaN3. يمكن تحويل المركبات بالصيغة IV الناتجة بالتالي إلى المشتقات بالصيغة III بواسطة التحلل المائي لفوق محفز معدن نبيل noble metal catalyst أو

عن طريق التفاعل مع PPh3 في وجود الماء. يمكن الحصول على المركبات الكيرالية بالصيغة III بدءً من الجزيئات الكيرالية chiral molecules بالصيغة II-1 أو خلال الفصل الكيرالي chiral separation عند أي مرحلة للتخليق.

يمكن تحضير كما المركبات بالصيغة III حيث الخط المنقط تمثل رابطة و W تمثل CH تم عرضه باختصار في المخطط ٣ هنا أدناه.

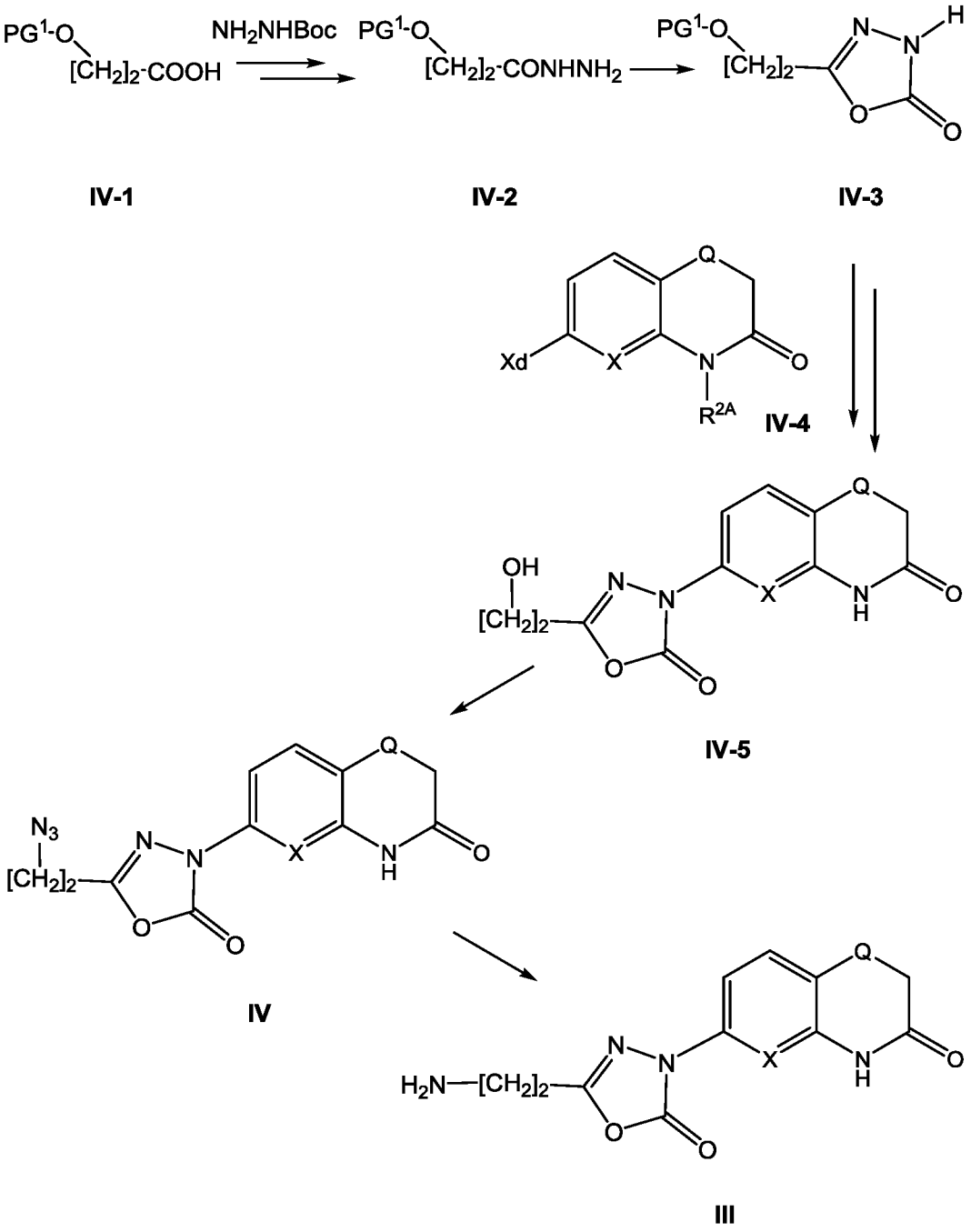


المخطط ٣

في المخطط ٣، X و Q تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، PG تمثل مجموعة حماية هيدروكسي مثل TBDMS أو TBDPS و R2A تمثل مجموعة حماية أميد مثل PMB.

يمكن تفاعل مشتقات البرومو ألكين bromoalkyne بالصيغة III-1 (المخطط ٣) مع مشتقات تيرت- بيوتيل أوكسي كربامات tert-butyloxycarbamate الثانوية بالصيغة III-2 تحت ظروف محفزة بـ Cu(II)-catalyzed Cu(II) للحصول على المشتقات بالصيغة III-3 التي تم تحويلها إلى مشتقات الأوكسازولون oxazolone بالصيغة III-4 بواسطة أزمرة حلقية محفزة بـ Au(I)-catalyzed cycloisomerization (I)Au (انظر Istrate et al., Org. Lett. (2008), 10, 925-928)) يليها إزالة مجموعة حماية الكحول باستخدام تقنية التفاعل العامة ٤ (بفقد مجموعة بارا- ميثوكسي para-methoxy group). يمكن أن تتفاعل مشتقات الكحول بالصيغة III-4 مع مركب بالصيغة Cl-SO2RA حيث RA تمثل ميثيل، تراي فلورو ميثيل أو توليل باستخدام تقنية التفاعل العامة ٥. يمكن أن تتفاعل السلفونات الناتجة اختيارياً مع NaI باستخدام تقنية التفاعل العامة ٦، ويمكن أن تتفاعل المركبات الوسيطة intermediates الناتجة (سلفونات أو يوديديات) بعد ذلك مع NaN3. يمكن تحويل المركبات بالصيغة IV الناتجة بالتالي إلى المشتقات بالصيغة III بواسطة التحلل المائي لفوق محفز معدن نبيل أو عن طريق التفاعل مع PPh3 في وجود الماء.

يمكن تحضير المركبات بالصيغة III حيث الخط المنقط تمثل رابطة و W تمثل N كما تم عرضه باختصار في المخطط ٤ هنا أدناه.



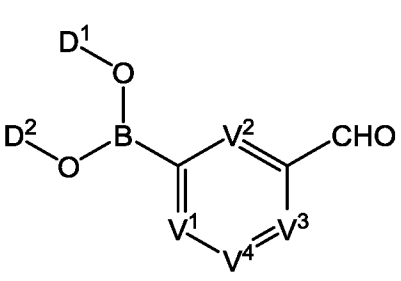
المخطط ٤

في المخطط ٤، X، W وQ تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، PG1 تمثل مجموعة حماية هيدروكسي مثل بنزيل، TBDMS أو TBDPS، Xd تمثل هالوجين مثل كلور، بروم أو يود و R2A تمثل مجموعة حماية أميد مثل PMB.

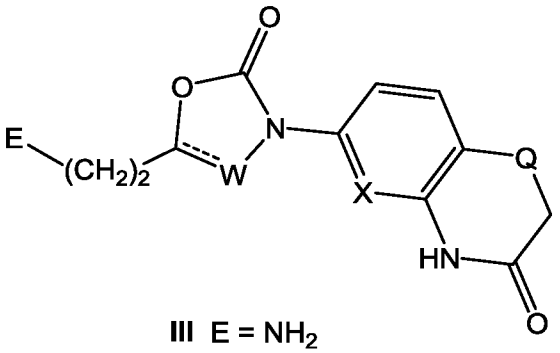
يمكن تفاعل الأحماض الكربوكسيلية carboxylic acids بالصيغة IV-1 (المخطط ٤) مع تيرت- بيوتيل كربازات tert-butyl carbazate في وجود كاشف اقتران ببتيد peptide coupling reagent مثل EDC، يليها إزالة مجموعة حماية Boc باستخدام تقنية التفاعل العامة ٢، للحصول على المشتقات بالصيغة IV-2. يمكن الحصول على المركبات بالصيغة IV-3 بواسطة تفاعل المركبات الوسيطة بالصيغة IV-2 مع CDI. يمكن أن تتفاعل المركبات بالصيغة IV-3 أيضاً مع المشتقات بالصيغة IV-4 في وجود (ترانس)-N، 'N- داي ميثيل -١، ٢- سيكلو هكسان داي أمين (trans)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine و CuI، يليها الإزالة المتزامنة لمجموعات حماية PG1 و R2A مع TFA، للحصول على المشتقات بالصيغة IV-5. يمكن تفاعل مشتقات الكحول الناتجة بالصيغة IV-5 باستخدام مركب بالصيغة Cl-SO2RA حيث RA تمثل ميثيل، تراي فلورو ميثيل أو توليل باستخدام تقنية التفاعل العامة ٥. يمكن أن تتفاعل السلفونات الناتجة اختيارياً مع NaI باستخدام تقنية التفاعل العامة ٦، ويمكن أن تتفاعل المركبات الوسيطة الناتجة (سلفونات أو يوديديات) بعد ذلك مع NaN3. يمكن تحويل المركبات بالصيغة IV الناتجة بالتالي إلى المشتقات بالصيغة III بواسطة التحلل المائي لفوق محفز معدن نبيل أو عن طريق التفاعل مع PPh3 في وجود الماء.

مركبات بالصيغة V:

يمكن تحضير المركبات بالصيغة V كما تم عرضه باختصار في المخطط ٥ هنا أدناه.

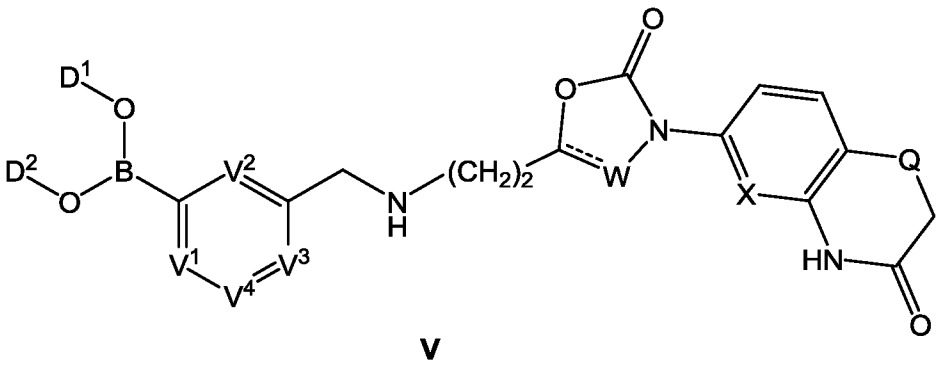


V-1



III E = NH_2

IV E = N_3



V

المخطط ٥

في المخطط ٥، V1، V2، V3، V4، W، Q وX تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، D1 وD2 تمثل H، ميثيل أو إيثيل أو D1 وD2 سوياً تمثل CH2C(Me)2CH2 أو C(Me)2C(Me)2 وE تمثل N3 أو NH2.

يمكن تفاعل إسترات أو أحماض البورونيك boronic esters or acids بالصيغة V-1 (المخطط ٥) مع المركبات بالصيغة III باستخدام تقنية التفاعل العامة ١. على نحو بديل يمكن أن تتفاعل المركبات بالصيغة IV مع PPh3 قبل تفاعل المركبات الوسيطة الناتجة مع إسترات أو أحماض البورونيك بالصيغة V-1 باستخدام تقنية التفاعل العامة ١.

مركبات بالصيغة VI:

تكون المركبات بالصيغة VI حيث Xa تمثل هالوجين متوفرة تجارياً. يمكن الحصول على المركبات بالصيغة VI حيث Xa تمثل OTf من المركبات المقابلة حيث Xa تمثل OH (متوفرة تجارياً) خلال التفاعل مع Tf2O.

مركبات بالصيغ VII و VIIa:

يمكن تحضير المركبات بالصيغ VII و VIIa من المواد البادئة الملائمة بطريقة مناظرة للطريقة الموصوفة في الأجازء الفرعية أ) إلى ج) وه) من جزء "تحضير المركبات بالصيغة I".

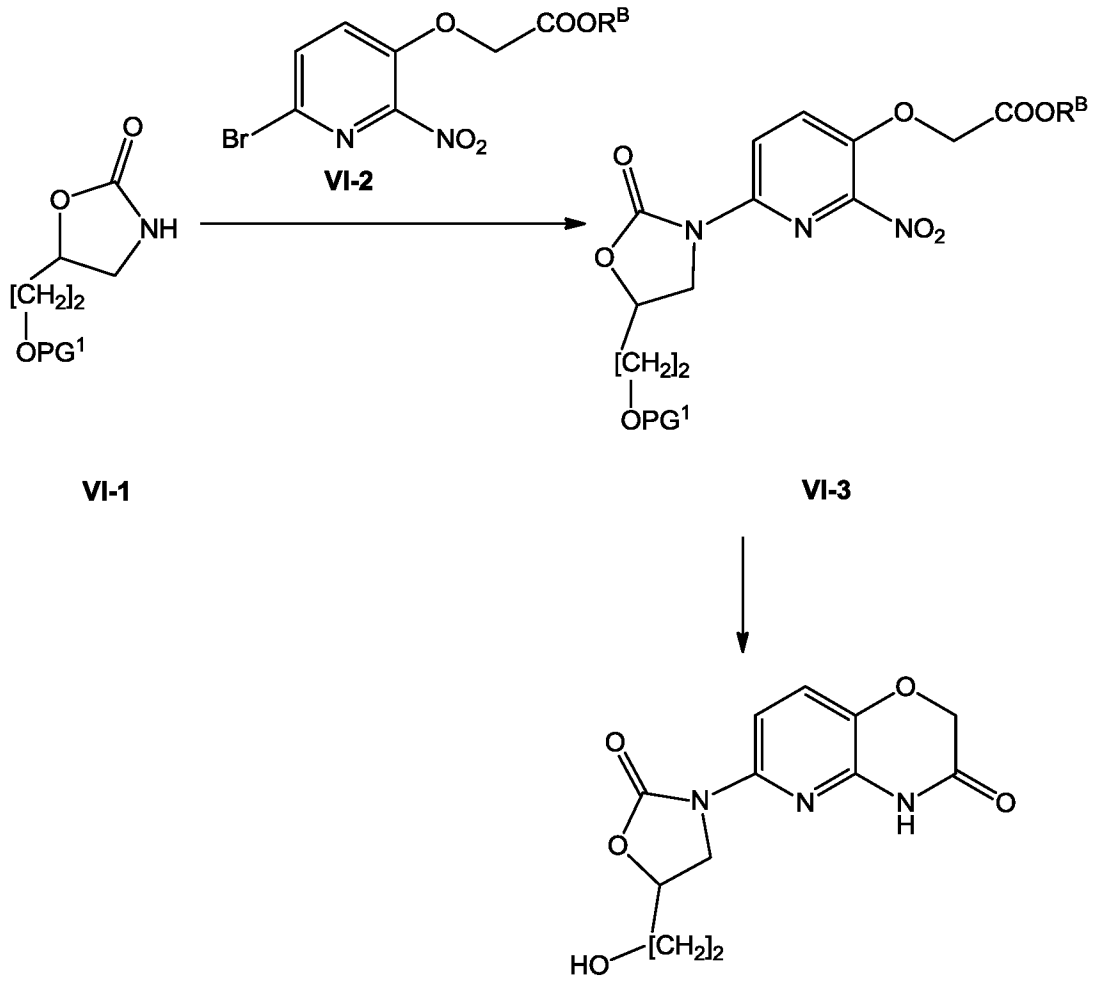
مركبات بالصيغة VIII:

يمكن تحضير المركبات بالصيغة VIII من المواد البادئة الملائمة بطريقة مناظرة للطريقة الموصوفة في الأجازء الفرعية أ) إلى د) من جزء "تحضير المركبات بالصيغة I".

تحضير المركبات الوسيطة للتخليق بالصيغ I-1، I-2، I-3، I-4، II-1، III-1، III-2، IV-1، IV-4 و V-1:

المركبات بالصيغ I-1، I-2، I-3 و I-4 تكون متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها كما تم وصفها في جزء "الأمثلة"، بصورة مناظرة له أو بواسطة الطرق القياسية المعروفة لأحد المهرة في المجال.

يمكن تحضير المركبات الوسيطة بالصيغة II-1 إما كما تم وصفه في أو بطريقة مناظرة لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ أو براءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩، أو، في الحالة حيث حيث X هي N و Q هي O، كما تم عرضها باختصار في المخطط ٦ هنا أدناه.



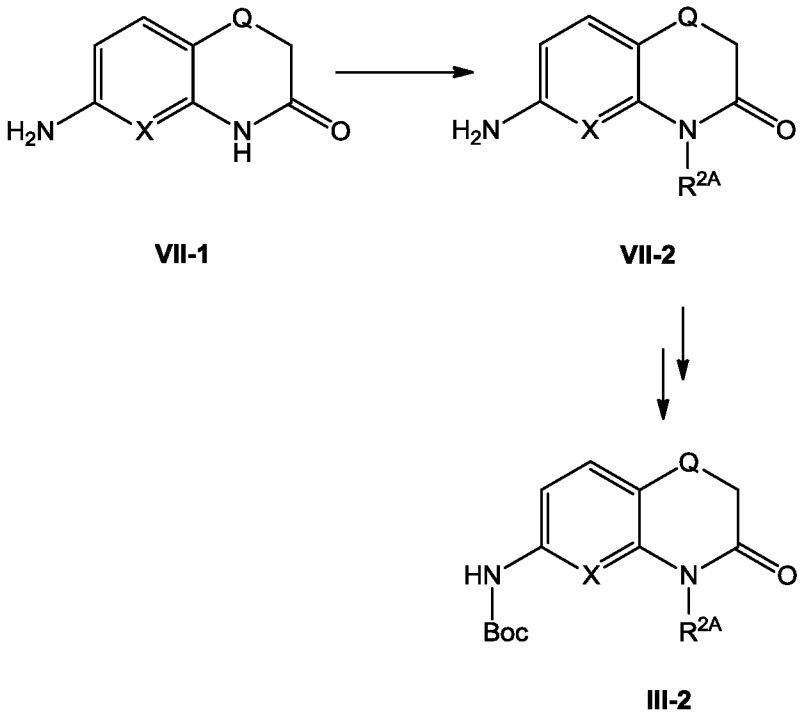
المخطط ٦

في المخطط ٦، PG1 تمثل مجموعة حماية هيدروكسي hydroxy protecting group مثل بنزيل benzyl، TBDMS أو TBDPS وRB تمثل (C1-C4) ألكيل alkyl(C1-C4).

يمكن أن تتفاعل المركبات بالصيغة VI-1 (محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٤١١٩٤/٢٠١٠) مع المركبات بالصيغة VI-2 (محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٠٢٩٩٢/٢٠٠٤) في وجود CuI، قاعدة غير عضوية inorganic base مثل K2CO3 وN، N- داي ميثيل - إيثيلين داي أمين N,N-dimethyl-ethylenediamine، للحصول على المركبات بالصيغة VI-3. يمكن تسخين الأخير بين ٥٠ و٧٠ درجة مئوية في وجود حديد iron وكلوريد أمونيوم ammonium chloride يليها الإرجاع في AcOH، للحصول على المركبات بالصيغة II-1.

يمكن تحضير المركبات الوسيطة بالصيغة III-1 وفقاً لـ Villeneuve et al., Org. Letters (2004), 6(24), 4543-4546.

يمكن تحضير المركبات بالصيغة III-2 كما تم عرضه باختصار في المخطط ٧ هنا أدناه.



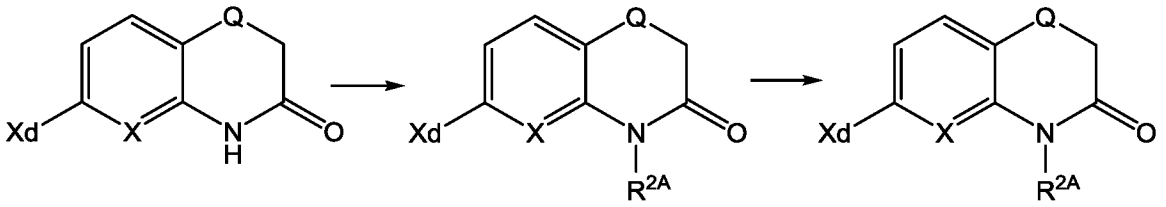
٥ المخطط ٧

في المخطط ٧، Q و X تكون كما تم تعريفها في الصيغة I و R2A تمثل مجموعة حماية أميد مثل PMB.

يمكن تفاعل المشتقات بالصيغة VII-1 (متوفرة تجارياً) (المخطط ٧) مع ٤-ميثوكسي بنزيل كلوريد 4-methoxybenzyl chloride في وجود NaH يلي ذلك التفاعل المتتالي sequential reaction مع (Boc)2O في وجود DMAP و TEA وبعد ذلك المعالجة باستخدام ماء دايوكسان water dioxane، للحصول على المشتقات بالصيغة III-2.

تكون المركبات الوسيطة بالصيغة IV-1 إما متوفرة تجارياً (TBDPS = PG1) أو يمكن أن تكون محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الأوروبية رقم ٢٩٧٠٤٢.

يمكن تحضير المركبات الوسيطة بالصيغة IV-4 كما تم عرضه باختصار في المخطط ٨ هنا أدناه.



VIII-1 VIII-2 IV-4

٥ المخطط ٨

في المخطط ٨، Q وX تكون كما تم تعريفها في الصيغة I، Xd تمثل هالوجين مثل كلور، بروم أو يود وR2A تمثل PMB.

يمكن أن تتفاعل المشتقات بالصيغة VIII-1 (سواء متوفرة تجارياً أو محضرة وفقاً للبراءة الدولية رقم ٣٠٧٨٢/٠١، براءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠ أو Ramesh et al., (Tetrahedron (2011), 67, 1187-1192 مع ٤- ميثوكسي بنزيل كلوريد 4-١٠ methoxybenzyl chloride في وجود قاعدة مثل NaH، Cs2CO3 أو Na2CO3، للحصول على المركبات الوسيطة بالصيغة VIII-2. يمكن تحويل الأخير أيضاً إلى المشتقات بالصيغة IV-4 عن طريق التفاعل مع NaI في وجود (ترانس)-N، 'N- داي ميثيل -١، ٢- سيكلو هكسان داي أمين (trans)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine و CuI.

١٥ تكون المركبات بالصيغة V-1 متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها كما تم وصفها في جزء "الأمثلة"، بصورة مناظرة له أو بواسطة الطرق القياسية المعروفة لأحد المهرة في المجال.

تم وصف التجسيدات الخاصة للاختراع في الأمثلة التالية، والتي تعمل على توضيح الاختراع بتفصيل أكثر بدون تقييد مجاله بأي طريقة.

الأمثلة

تم ذكر كل درجات الحرارة بوحدة درجة مئوية. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، تم تنفيذ التفاعلات عند درجة حرارة الغرفة.

تم تنفيذ تمييزات TLC التحليلية باستخدام أطباق ٠,٢ مم: Merck، سيليكا gel 60 F254. تم تنفيذ التصفية Elution باستخدام EA، Hept، DCM، MeOH أو خلائط منها. تم تنفيذ الكشف باستخدام UV أو باستخدام محلول solution من KMnO4 (٣ جم)، K2CO3 (٢٠ جم)، ٥% NaOH (٣ مل) و H2O (٣٠٠ مل) باستخدام التسخين heating التالي.

تم تنفيذ CCs باستخدام جل سيليكا Brunschwig 60A (٠,٠٣٢-٠,٦٣ مم)، مع تنفيذ التصفية التتابعية باستخدام EA، Hept، DCM، MeOH أو خلائط منها. عندما تحتوي المركبات على مجموعة حمض وظيفية acid function، يتم إضافة ١% من AcOH إلى مادة (مواد) ألتصفية. تكون NH4OH كما تم استخدامها لـ CC هي ٢٥% مائي.

تم تمييز المركبات بواسطة 1H-NMR (٣٠٠ ميجا هرتز) (Varian Oxford)؛ أو بواسطة 1H-NMR (٤٠٠ ميجا هرتز) (Bruker Advance 400). تم تقديم التحولات الكيميائية Chemical shifts δ بوحدة جزء بالمليون بالنسبة للمذيب المستخدم؛ التعدية: s = أحادي، d = مزدوج، t = ثلاثي، q = رباعي، p = خماسي، hex = سداسي، hep = سباعي، m = متعدد، br. = عريض؛ يتم تقديم ثوابت الاقتران J بوحدة هرتز. على نحو بديل يتم تمييز المركبات بواسطة LC-MS (Sciex API 2000 باستخدام Agilent 1100 Binary Pump مع DAD و ELSD أو Agilent quadrupole MS 6140 مع Agilent 1200 Binary Pump، DAD و ELSD)؛ بواسطة TLC (أطباق TLC من Merck، سيليكا gel 60 F254)؛ أو بواسطة نقطة الانصهار melting point.

تم الحصول على بيانات LC-MS التحليلية باستخدام الظروف الخاصة التالية:

بيانات MS1:

العمود Column: Zorbax SB-Aq، ٣,٥ ميكرو متر، ٤,٦ x ٥٠ مم؛

حجم الحقن Injection volume: ١ ميكرو لتر؛

درجة حرارة فرن العمود Column oven temperature: ٤٠ درجة مئوية؛

المضخة Pump: Agilent G4220A؛

مضخة تكوين Makeup pump: Dionex HPG-3200SD؛

DAD: Agilent G4212A؛

٥ MS: Thermo MSQ Plus؛

ELSD: Sedere Sedex 90؛

الكشف Detection: UV ٢١٠ نانو متر، ELSD وMS؛

نظام تأيين MS ionization mode: ESI+؛

مواد التصفية Eluents: A: H2O + ٠,٠٤% TFA؛ وB: MeCN؛

١٠ معدل التدفق: ٤,٥ مل/ دقيقة؛

التدرج Gradient: ٥% B (٠,٠٠ دقيقة – ٠,٠٨ دقيقة)، ٥% B إلى ٩٥% B (٠,٠٨ دقيقة – ١,٠٧ دقيقة)، ٩٥% B (١,٠٧ دقيقة – ١,٥٧ دقيقة).

بيانات MS2:

العمود: Waters Atlantis T3، ٥ ميكرو متر، ٤,٦ x ٣٠ مم؛

١٥ حجم الحقن Injection volume: ١ ميكرو لتر؛

درجة حرارة فرن العمود: ٤٠ درجة مئوية؛

المضخة: Dionex HPG-3200RS؛

مضخة تكوين: Dionex ISO- 3100SD؛

DAD: Dionex DAD-3000 RS؛

MS: Thermo MSQ Plus؛

ELSD: Sedere Sedex 85؛

الكشف: UV ٢١٠ نانو متر، ELSD وMS؛

نظام تأيين MS: ESI+؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٠٤% TFA؛ وB: MeCN؛

معدل تدفق مادة التصفية: ٤,٥ مل/ دقيقة؛

التدرج: ٥% B (٠,٠٠ دقيقة – ٠,٠١ دقيقة)، ٥% B إلى ٩٥% B (٠,٠١ دقيقة – ١,٠ دقيقة)، ٩٥% B (١,٠ دقيقة – ١,٤٥ دقيقة).

بيانات MS3:

العمود: Zorbax SB-Aq، ٣,٥ ميكرو متر، ٤,٦ x ٥٠ مم؛

متغيرات مشابهة أخرى للحصول على بيانات MS2.

بيانات MS4:

مضخة تكوين: Dionex ISO- 3100A؛

متغيرات مشابهة أخرى للحصول على بيانات MS2.

بيانات MS5:

العمود: Accucore C18 ٢,٦ ميكرو متر، ٢,١ x ٥٠ مم؛

حجم الحقن: ١ ميكرو لتر؛

درجة حرارة فرن العمود: ٤٠ درجة مئوية؛

المضخة: Dionex HPG-3000؛

مضخة تكوين: Dionex ISO- 3100SD؛

DAD: Dionex TCC-3000 Column Compartiment؛

MS: Thermo MSQ MS؛

ELSD: PolymerLab ELS 2100؛

الكشف: UV ٢١٠ نانو متر، ELSD وMS؛

نظام تأيين MS: ESI+؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٠٥% FA؛ وB: MeCN؛

معدل تدفق مادة التصفية: ١,٢ مل/ دقيقة؛

التدرج: ٩٥% A – ٥% B إلى ٥% A – ٩٥% B (٢,٦ دقيقة).

بيانات MS6:

العمود: Accucore C18 ٢,٦ ميكرو متر، ٢,١ x ٥٠ مم؛

حجم الحقن: ٢ ميكرو لتر؛

درجة حرارة فرن العمود: ٤٠ درجة مئوية؛

المضخة: Dionex HPG-3000؛

مضخة تكوين: Dionex ISO- 3100SD؛

DAD: Dionex TCC-3000 Column Compartiment؛

MS: Thermo MSQ MS؛

ELSD: PolymerLab ELS 2100؛

الكشف: UV ٢١٠ نانو متر، ELSD وMS؛

نظام تأيين MS: ESI+؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٠٥% NH4OH+ ٢% MeCN؛ وB: MeCN؛

معدل تدفق مادة التصفية: ١,٢ مل/ دقيقة؛

التدرج: ٩٥% A – ٥% B إلى ٥% A – ٩٥% B (٢,٦ دقيقة)

٥ بيانات MS7:

العمود: Ascentis Express C18 ٢,٧ ميكرو متر، ٢,١ x ٥٠ مم؛

نظام HPLC: Thermo Scientific Ultimate ٣٠٠٠؛

MS: Thermo Dionex Surveyor MSQ Plus؛

الكشف: UV ٢٥٤ و٢٢٠ نانو متر؛

١٠ نظام تأيين MS: ESI+؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,١% TFA؛ وB: MeCN + ٠,٠٨٥% TFA؛

معدل التدفق: ١,٤ مل/ دقيقة؛

التدرج: ٩٧% A – ٣% B (٠,٠٠ إلى ٠,٠٥ دقيقة)، ثم في ٢,٧٥ دقيقة إلى ٣% A – ٩٧% B، ثم ٣% A – ٩٧% B لمدة ٠,٣٨ دقيقة.

١٥ بيانات MS8:

العمود: Ascentis Express C18 ٢,٧ ميكرو متر، ٣,٠ x ٥٠ مم؛

نظام HPLC: Agilent 1100 Series؛

MS: Thermo Dionex Surveyor MSQ Plus؛

الكشف: UV ٢٥٤ و٢٢٠ نانو متر؛

نظام تأيين MS: ESI+؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,١% TFA؛ وB: MeCN + ٠,٠٨٥% TFA؛

معدل التدفق: ١,٣ مل/ دقيقة؛

التدرج: ٩٧% A – ٣% B (٠,٠٠ إلى ٠,٠٥ دقيقة)، ثم في ٢,٩٠ دقيقة إلى ٣% A – ٩٧% B، ثم ٣% A – ٩٧% B لمدة ٠,٢٠ دقيقة.

يعتمد عدد الأرقام العشرية decimals المعطاة لقمة (قمم) peak(s) [H++M] المقابلة لكل مركب مختبر على دقة جهاز LC–MS المستخدم فعلياً.

تم تنفيذ تنقيات HPLC تحضيري على نظام Gilson HPLC، مجهز بوحدة سحب عينات تلقائية Gilson 215، مصخات Gilson 333/334، نظام كاشف Dionex MSQ Plus، و Dionex UVD340U (أو Dionex DAD–3000) كاشف UV، باستخدام الظروف الخاصة التالية:

الطريقة ١:

العمود: Waters Atlantis T3 OBD، ١٠ ميكرو متر، ٣٠×٧٥ مم؛

معدل التدفق: ٧٥ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٥% HCOOH؛ B: MeCN؛

التدرج: ٩٠% A إلى ٥% A (٠,٠ دقيقة – ٤,٠ دقيقة)، ٥% A (٤,٠ دقيقة – ٦,٠ دقيقة).

الطريقة ٢:

العمود: Waters Atlantis T3 OBD، ١٠ ميكرو متر، ٣٠×٧٥ مم؛

معدل التدفق: ٧٥ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٥% HCOOH؛ B: MeCN؛

التدرج: ٨٠% A إلى ٥% A (٠,٠ دقيقة – ٤,٠ دقيقة)، ٥% A (٤,٠ دقيقة – ٦,٠ دقيقة).

الطريقة ٣:

العمود: Waters XBridge C18، ١٠ ميكرو متر، ٣٠×٧٥ مم؛

معدل التدفق: ٧٥ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٥% HCOOH؛ B: MeCN؛

التدرج: ٩٠% A إلى ٥% A (٠,٠ دقيقة – ٤,٠ دقيقة)، ٥% A (٤,٠ دقيقة – ٦,٠ دقيقة).

الطريقة ٤:

العمود: Xbridge Prep C18 ٥ ميكرو متر، OBD ١٩×٥٠ مم؛

معدل التدفق: ٤٠ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,١% HCOOH؛ B: MeCN + ٠,١% HCOOH؛

الطريقة ٥:

العمود: Xbridge Prep C18 ٥ ميكرو متر، OBD ١٩×٥٠ مم؛

معدل التدفق: ٤٠ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,١% NH4OH؛ B: MeCN + ٠,١% NH4OH؛

الطريقة ٦:

العمود: Waters XBridge C18، ١٠ ميكرو متر، ٣٠×٧٥ مم؛

معدل التدفق: ٧٥ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٥% NH4OH؛ B: MeCN؛

التدرج: ٩٠% A إلى ٥% A (٠,٠ دقيقة – ٤,٠ دقيقة)، ٥% A (٤,٠ دقيقة – ٦,٠ دقيقة).

الطريقة ٧:

العمود: Waters Atlantis T3 OBD، ١٠ ميكرو متر، ٣٠×٧٥ مم؛

معدل التدفق: ٧٥ مل/ دقيقة؛

مواد التصفية: A: H2O + ٠,٥% HCOOH؛ B: MeCN؛

التدرج: ٩٥% A إلى ٥% A (٠,٠ دقيقة – ٤,٠ دقيقة)، ٥% A (٤,٠ دقيقة – ٦,٠ دقيقة).

يتم استخدام طرق التنقية الأخرى التالية بالإضافة لذلك:

الترشيح فوق Si– كربونات: مكافئ رابطة سيليكا من تترا ميثيل أمونيوم كربونات، خراطيش SiliaPrep SPE كربونات، ٢٠٠ مجم، ٣ مل (Silicycle SPE–R66030B–03G).

الترشيح فوق خراطيش ألومينا: رمز أساسي لماصة قطبية، SiliaPrep SPE Cartridges Alumina Neutral، ١ جم، ٦ مل (Silicycle SPE–AUT–0054–06S).

عمليات التحضير:

التحضير A: ٣'– فورميل –[١، ١'– باي فينيل]–٣– كربونيتريل –3'–formyl–[1,1'–biphenyl]–3–carbonitrile:

تمت معالجة معلق من ٣– برومو بنزالدهيد 3–bromobenzaldehyde (٢٠٠ مجم؛ تجاري) وإستر نيو بنتيل جليكول لحمض (٣– سيانو فينيل) بورونيك (3–cyanophenyl)boronic acid neopentyl glycol ester (٣٢٥ مجم؛ تجاري) في تولوين EtOH/toluene (٢,٣ مل؛ ١: ١) باستخدام كمية مائية مشبعة من Na2CO3 (٢,٣ مل) ونزع الغاز عن طريق إمرار فقاعات bubbling من نيتروجين nitrogen لمدة ٥ دقائق. تمت معالجة المعلق باستخدام Pd(PPh3)4 (٢٨ مجم) والإرجاع طوال الليل في أنبوب محكم الغلق. تم ترك خليط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفة والتخفيف بالماء وEA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA وتم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين brine، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتبخير تحت ضغط منخفض. بعد التنقية بواسطة CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، تم

الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار off-white solid (٣٢٥ مجم؛ حصيلة كمية quantitative yield).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.11 (s, 1H); 8.08 (t, J = 1.7 Hz, 1H); 7.88 (m, 4H); 7.69 (m, 2H); 7.61 (m, 1H).

التحضير B: ٣'- فورميل -٥- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٢- كربونيتريل 3'-formyl-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile:

بدءً من ٢- كلورو -٤- ميثوكسي بنزو نيتريل 2-chloro-4-methoxybenzonitrile (٢٢٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٢٠٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون بيج beige solid (٣٢٥ مجم؛ ١٠٠% حصيلة على هيئة مادة خام crude material).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.10 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.69 (m, 3H); 6.98 (s, 1H); 3.91 (m, 3H).

التحضير C: ٣'- فورميل -٥- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربونيتريل 3'-formyl-5-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile:

بدءً من ٣- برومو -٥- ميثوكسي بنزو نيتريل 3-bromo-5-methoxybenzonitrile (١١٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون colourless solid (٦٩ مجم؛ ٥٥% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.10 (s, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.93 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 3.90 (m, 3H).

التحضير D: ٦- فلورو -٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد 6-fluoro-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde:

بدءً من ٣- برومو - أنيسول 3-bromo-anisole (٩٩ مجم؛ تجاري) و ٢- فلورو -٥- فورميل فينيل بورونيك حمض 2-fluoro-5-formylphenylboronic acid (١٢٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة زيت بلون اصفر yellow oil (١٢ مجم؛ ١٠% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.01 (s, 1H); 8.00 (m, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.12 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 3.85 (m, 3H).

MS1 (ESI, m/z): tR= ٠,٤٥ دقيقة.

التحضير E: ٢- فلورو -٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربالدهيد 2-fluoro-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde:

بدءً من ٣- برومو - أنيسول 3-bromo-anisole (٩٩ مجم؛ تجاري) و ٢- فلورو -٣- فورميل فينيل بورونيك حمض 2-fluoro-3-formylphenylboronic acid (١٢٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC purification (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة زيت بلون اصفر (١٩ مجم؛ ١٥% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.45 (s, 1H); 7.86 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.12 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 3.85 (s, 3H).

التحضير F: ٣-(٥- ميثوكسي بيريدين -٣- يل) بنزالدهيد 3-(5-methoxypyridin-3-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٣- برومو - بنزالدهيد 3-bromo-benzaldehyde (٩٢ مجم؛ تجاري) وإستر بيناكول لحمض ٣- ميثوكسي بيريدين -٥- بورونيك 3-methoxypyridine-5-boronic acid

pinacol ester (١١٧ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٨٢ مجم؛ ٧٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 214.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

التحضير G: ٣-(٤-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(4-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢- برومو -٤- ميثوكسي بيريدين 2-bromo-4-methoxypyridine (١٠٠ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١١٢ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٥٧ مجم؛ ٥٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 214.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٠ دقيقة.

التحضير H: ٣-(٦- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٣- برومو - بنزالدهيد 3-bromo-benzaldehyde (٢٥٦ مجم؛ تجاري) و٦-ميثوكسي بيريدين -٢- بورونيك حمض بيناكول إستر 6-methoxypyridine-2-boronic acid pinacol ester (٤٥٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة زيت بلا لون (٢٠٠ مجم؛ ٦٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 214.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٩ دقيقة.

التحضير I: ٣-(٦-ميثوكسي -٣- بيريدينيل)- بنزالدهيد -3-(6-methoxy-3-pyridinyl)-benzaldehyde:

بدءً من ٣- برومو بنزالدهيد 3-bromobenzaldehyde (٢٠٠ مجم؛ تجاري) و٢- ميثوكسي -٥- بيريدين بورونيك حمض 2-methoxy-5-pyridineboronic acid (٢٣١ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (١٠١ مجم؛ ٤٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 214.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨١ دقيقة.

التحضير J: ٥-(٣- فورميل فينيل)-٣- بيريدين كربونيتريل -5-(3-formylphenyl)-3-pyridinecarbonitrile:

بدءً من ٥- برومو نيكوتينونيتريل 5-bromonicotinonitrile (٩٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة trituration في TBME وEA، على هيئة مادة صلبة بلون أخضر داكن dark green solid (٨٠ مجم؛ ٧٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 250.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٧ دقيقة.

التحضير K: ٦-(٣- فورميل فينيل) بيكولينو نيتريل 6-(3-formylphenyl)picolinonitrile:

بدءً من ٦- برومو بيكولينو نيتريل 6-bromopicolinonitrile (٩٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٧٨ مجم؛ ٧٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 209.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٢ دقيقة.

التحضير L: ٥-(٣- فورميل فينيل)-٦- هيدروكسي نيكوتينونيتريل 5-(3-formylphenyl)-6-hydroxynicotinonitrile:

بدءً من ٥- برومو -٦- هيدروكسي نيكوتينونيتريل 5-bromo-6-hydroxynicotinonitrile (١٠٦ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٤٨ مجم؛ ٤٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 225.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

التحضير M: ٤-(٣- ميثوكسي فينيل) بيكولينالدهيد 4-(3-methoxyphenyl)picolinaldehyde:

بدءً من ٤- برومو بيريدين -٢- كربوكسالدهيد 4-bromopyridine-2-carboxaldehyde (٢٥٧ مجم؛ تجاري) و٣- ميثوكسي فينيل بورونيك حمض 3-methoxyphenylboronic acid (٢٩٤ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة زيت بلون برتقالي orange oil (٢٣٤ مجم؛ ٧٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 214.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨١ دقيقة.

التحضير N: ٦'- ميثوكسي -[٢، ٢'- باي بيريدين]-٦- كربوكسالدهيد 6'-methoxy-[2,2'-bipyridine]-6-carboxaldehyde:

بدءً من ٦- برومو -٢- بيريدين كربوكسالدهيد 6-bromo-2-pyridinecarboxaldehyde (٢٥٧ مجم؛ تجاري) و٦- ميثوكسي بيريدين -٢- بورونيك حمض بيناكول إستر 6-methoxypyridine-2-boronic acid pinacol ester (٤٥٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٤٣ مجم؛ ١٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٧ دقيقة.

التحضير O: ٣-(٤- ميثوكسي بيريميدين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(4-methoxypyrimidin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢- كلورو -٤- ميثوكسي بيريميدين 2-chloro-4-methoxypyrimidine (٧٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١١٢ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٤٠ مجم؛ ٣٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨١ دقيقة.

التحضير P: ٣-(٦- ميثوكسي بيريميدين -٤- يل) بنزالدهيد 3-(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٤- كلورو -٦- ميثوكسي بيريميدين 4-chloro-6-methoxypyrimidine (٧٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة زيت بلون أصفر (١٤ مجم؛ ١٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.4 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٨ دقيقة.

التحضير Q: ٣-(٦- ميثوكسي بيرازين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(6-methoxypyrazin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢- كلورو -٦- ميثوكسي بيرازين 2-chloro-6-methoxypyrazine (٧٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة مادة صلبة بلون بيج (١٠ مجم؛ ٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٣ دقيقة.

التحضير R: ٣-(٢، ٦- داي ميثوكسي بيريميدين -٤- يل) بنزالدهيد 3-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٦- كلورو -٢، ٤- داي ميثوكسي بيريميدين 6-chloro-2,4-dimethoxypyrimidine (٩٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (١٣٤ مجم؛ ١٠٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 245.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٦ دقيقة.

التحضير S: ٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي بيريميدين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢- كلورو -٤، ٦- داي ميثوكسي بيريميدين 2-chloro-4,6-dimethoxypyrimidine (٩٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك

3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد تنقية CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ١: ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (١٥٧ مجم؛ حصيلة كمية).

MS1 (ESI, m/z): 245.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٩١ دقيقة.

التحضير T: ٣-(٤، ٦-داي ميثوكسي -١، ٣، ٥- ترايازين -٢- يل) بنزالدهيد 3-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢-كلورو -٤، ٦-داي ميثوكسي -١، ٣، ٥- ترايازين 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (٩٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٨٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد المعايرة في TBME وEA، على هيئة مادة صلبة بلون داكن (٢٥ مجم؛ ٢٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 246.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٢ دقيقة.

التحضير U: ٣-(٤- فورميل - بيريدين -٢- يل)-٤- هيدروكسي - بنزو نيتريل 3-formylphenylboronic acid:

بدءً من برومو أيزو نيكوتين ألدهيد bromoisonicotinaldehyde (٩٦ مجم؛ تجاري) و٥-سيانو -٢- هيدروكسي فينيل بورونيك حمض 5-cyano-2-hydroxyphenylboronic acid (٧٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (هبت/EA ١٠٠: ٠ إلى ٥٠: ٥٠)، على هيئة مادة صلبة بلون داكن (٥١ مجم؛ ٥٣% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 225.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٢ دقيقة.

التحضير V: ٢-(٣- فورميل - فينيل)-٦- ميثوكسي - أيزو نيكوتينونيتريل 2-(3-formyl-phenyl)-6-methoxy-isonicotinonitrile:

بدءً من ٢- كلورو -٦- ميثوكسي - أيزو نيكوتينونيتريل 2-chloro-6-methoxy-isonicotinonitrile (١,٤٩ جم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١,٣٢ جم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد السحن في TBME/ هبت، على هيئة مسحوق بلا لون colourless powder (٥١٦ مجم؛ ٢٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 239.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٢ دقيقة.

التحضير W: (R)-(٣-(((٢-(٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٥- يل) إيثيل) أمينو) ميثيل) فينيل) بورونيك حمض (R)-(3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl)boronic acid:

تمت معالجة محلول من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١٥٤ مجم؛ تجاري) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون 3)-3-(2-aminoethyl)-5-(R)-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٣٠١ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) في DCM/DMF (٦ مل، ١: ١) باستخدام NaBH(OAc)3 (٦٥٣ مجم) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تقسيم الخليط بين كمية مشبعة من NaHCO3 وDCM، تم فصل الطور العضوي، والتجفيف فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض والسحن في TBME/DCM، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٣٢٩ مجم؛ ٧٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 428.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٥ دقيقة.

التحضير X: (R)-(٣-(((٢-(٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٥- يل) إيثيل) أمينو) ميثيل) فينيل) بورونيك حمض -(R)-(3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)oxazolidin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl)boronic acid:

X.i. إستر إيثيل لحمض (٦-{(R)-٥-[٢-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)- إيثيل]-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل}-٢- نيترو - بيريدين -٣- يل أوكسي)- أسيتيك (6-{(R)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-2-nitro-pyridin-3-yloxy)-acetic acid ethyl ester:

تم نزع غاز معلق من K2CO3 (١١,٢٦ جم)، CuI (٣٨٨ مجم)، (R)-٥-[٢-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)- إيثيل]- أوكسازوليدين -٢- أون (R)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-oxazolidin-2-one (١٠,٠ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩)، إستر إيثيل لحمض (٦- برومو -٢- نيترو - بيريدين -٣- يل أوكسي)- أسيتيك (6-bromo-2-nitro-pyridin-3-yloxy)-acetic acid ethyl ester (١٢,٤٣ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقن ٠٠٢٩٩٢/٢٠٠٤) وN، N- داي ميثيل - إيثيلين داي أمين N,N-dimethyl-ethylenediamine (٠,٩٢ مل) في دايوكسان (٣٠٥ مل) عن طريق إمرار فقاعات من أرجون والإرجاع عند ١٠٠ درجة مئوية طوال الليل. تم ترشيح الخليط البني الداكن الناتج فوق سيليت، تم تبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية residue بواسطة CC (هبت/EA ٢: ١ إلى ٠: ١)، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (١٦,٠ جم؛ ٨٤% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 470.3 [M+H+]؛

tR = ١,٠٤ دقيقة.

X.ii. ٦-[(R)-٥-(٢- هيدروكسي - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تم تسخين معلق من كلوريد أمونيوم ammonium chloride (١٣,٦٧ جم)، حديد iron (٨,٥٦ جم) في MeOH/ الماء (٢٠٤ مل؛ ١: ١) إلى ٥٠ درجة مئوية، معالجة على دفعات باستخدام محلول من المركب الوسيط X.i (١٦,٠ جم) في MeOH (٣٦٠ مل) والتقليب مرة أخرى عند ٦٨ درجة مئوية لمدة ٢,٥ ساعة. تم ترشيح المعلق الساخن فوق طبقة من سيليت Celite. تم تخفيف ناتج الترشيح filtrate باستخدام AcOH (١١٢ مل) والتقليب عند ٩٥ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة. تم ترك خليط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تبريد المعلق إلى ٠ درجة مئوية، والترشيح filtration وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (٩,٤٥ جم؛ ١٠٠% حصيلة).

MS2 (ESI, m/z): 280.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٧ دقيقة.

X.iii. حمض ميثان سلفونيك ٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل إستر Methanesulfonic acid 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl ester:

تم تبريد معلق من المركب الوسيط X.ii (٤,٢ جم) في DCM (٦٥ مل) إلى -٤٠ درجة مئوية والمعالجة باستخدام MsCl (١,٦ مل) لمدة ١ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 وتم استخلاص الطبقة المائية aq. layer باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض وتم سحن المادة المتبقية في TBME/DCM/MeOH، للحصول على مادة صلبة تشبه لون السلمون (٧٣٢ مجم؛ ١٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 358.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

X.iv. ٦-[(R)-٥-(٢- أزيدو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-azido-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط X.iii (٢,٥ جم) في DMF (٢٠ مل) باستخدام NaN3 (٤٢٧ مجم) والتقليب عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تم تقسيم خليط التفاعل بين EA والماء. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة صلبة تشبه لون السلمون (٩٧٦ مجم؛ ٥٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 305.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

X.v. (R)-(٣-(((٢-(٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٥- يل) إيثيل) أمينو) ميثيل) فينيل) بورونيك حمض (R)-(3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)oxazolidin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl)boronic acid:

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط X.iv (٩٥٠ مجم) في DCM (٢٣ مل) باستخدام PPh3 (٩٨٣ مجم) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٤٦٨ مجم؛ تجاري) والتقليب مرة أخرى عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت معالجة خليط التفاعل الناتج باستخدام NaBH(OAc)3 (١,٩٨ جم) في MeOH (٨ مل) والتقليب مرة أخرى عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء ومحلول NaHCO3 مائي مشبع والاستخلاص باستخدام DCM/MeOH. تم استخلاص الطبقة المائية ثلاث مرات باستخدام DCM/MeOH. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على بعد المعايرة في

DCM/TBME، مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (١,٢٨ جم؛ ١٠٠% حصيلة). تم تنقية قسامة aliquot (٢٠٠ مجم) بواسطة HPLC تحضيري، للحصول على مادة صلبة بلا لون (٢٢ مجم).

MS1 (ESI, m/z): 413.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٣ دقيقة.

التحضير Y: ٦-[٥-(٢- أزيدو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[5-(2-azido-ethyl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

Y.i. تيرت- بيوتيل إستر لحمض [٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]- كربامك -[4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-carbamic acid tert-butyl ester:

تمت معالجة محلول من ٦- برومو -٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one (١,٠ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩) في دايوكسان (٢٥ مل) باستخدام تيرت- بيوتيل كربامات tert-butyl carbamate (٣٦٩ مجم) و Cs2CO3 (١,٢١ جم). تمت معالجة المحلول الناتج باستخدام تريس(داي بنزيليدين أسيتون) داي بالاديوم tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (٠) (٣٩,٣ مجم) و XantPhos (٤٩,٧ مجم) تحت Ar. تمت تقليب خليط التفاعل عند ٩٠ درجة مئوية لمدة ٤ أيام تحت Ar والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة CC (EA/ هبت ١: ١)، للحصول على مادة رغوية بلون أصفر yellow foam (١,١ جم؛ ٩٦% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 385.95 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٤ دقيقة.

Y.ii. تيرت- بيوتيل إستر لحمض [٤-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)-بيوت-١-ينيل]-[٤-(٤-ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]- كربامیك -but-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-ynyl]-[4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-carbamic acid tert-butyl ester:

تمت إضافة K3PO4 (٣,٣٠ جم)، CuSO4 (٢٨٦ مجم) و ١، ١٠- فينانثرولين -1,10 phenanthroline (٧١١ مجم) إلى خليط من المركب الوسيط Y.i (٣,١٥ جم) و[(٤- برومو - ٣- بيوتين -١- يل) أوكسي](١، ١- داي ميثيل إيثيل) داي ميثيل - سيلان -3-bromo-4)] butyn-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethyl-silane (٢,٣٦ جم؛ محضرة وفقاً لـ (Villeneuve et al., Organic Letters (2004), 6(24), 4543-4546) في تولوين (٢٠ مل) والتسخين عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ٢ يوم. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، والترشيح خلال ورقة ألياف زجاجية glass fiber paper، والغسل باستخدام EA، وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (هبت/EA ٤: ١) للحصول على زيت بلا لون (٢,٠ جم؛ ٥٩% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 568.1 [M+H+]؛

tR = ١,١٥ دقيقة.

Y.iii. ٦-{٥-[٢-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)- إيثيل]-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل}-٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين - ٣- أون -3-oxo-oxazol-2-oxo-ethyl]-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-5-[2-6-{5-yl}-4-(4-methoxy-benzyl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت معالجة معلق من AuPh3PCl (١٥٧ مجم) و AgSbF6 (١٠٩ مجم) في MeCN (١ مل) باستخدام محلول من المركب الوسيط Y.ii (١,٨ جم) في DCM جاف (٨ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٥ ساعات، والتركيز تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة

المتبقية بواسطة CC (هبت/EA، ١: ٠ إلى ٤: ٦)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (١,٠ جم؛ ٦١% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 512.2 [M+H+]؛

tR = ١,٠٩ دقيقة.

Y.iv. ٦-[٥-(٢- هيدروكسي - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -[3-yl-oxazol-2-oxo-(2-hydroxy-ethyl)-5]-6 :4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط Y.iii (٠,٩٩ جم) في DCM (٦٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة باستخدام TFA (٧,٤ مل) وحمض تراي فلورو ميثان سلفونيك (١,٧ مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، والتبريد إلى ٠ درجة مئوية، والإخماد باستخدام TEA/MeOH (٤٠ مل؛ ١: ١) والتقليب مرة أخرى عند ٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل وتم غسل المادة الصلبة باستخدام DCM. تم تخفيف ناتج الترشيح باستخدام DCM والماء. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام DCM وتم غسل الطبقات العضوية المجمعة تتابعياً باستخدام ٠,١ ع HCl، ماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تجميع المادة المتبقية والمادة الصلبة الناتجة من الترشيح والتقليب في TBME، للحصول على، بعد الترشيح والتجفيف، مادة صلبة بلون رمادي (٤٧٦ مجم؛ ٨٩% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 278.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٦ دقيقة.

Y.v. ميثان سلفونيك حمض ٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل إستر Methanesulfonic acid 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro- :2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethyl ester

تمت معالجة معلق من المركب الوسيط Y.iv (٤٧٠ مجم) في DCM (٨ مل) عند ٠ درجة مئوية باستخدام TEA (٠,٤٨ مل) و MsCl (٠,٢٦ مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 و DCM. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام DCM وتم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (هبت/EA، ١: ٠ إلى ١: ٤)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (١٤٤ مجم؛ ٢٤% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 356.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

Y.vi. ٦-[٥-(٢- أزيدو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-[5-(2-azido-ethyl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت معالجة معلق من المركب الوسيط Y.v (١٤٠ مجم) في DMF (٢ مل) باستخدام NaN3 (٣٠ مجم) والتسخين عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء و EA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA وتم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (٧٠ مجم؛ ٥٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 303.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٣ دقيقة.

التحضير Z: ٦-[(S)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-[(S)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

Z.i. حمض ٣-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- بروبيونيك -3)-3-oxo-2-(S)]-3

oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-propionic acid:

تمت معالجة محلول من ٣-[(S)-٢-أوكسو-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بيريدو [٣،٢-b][١،٤] أوكسازين-٦-يل)-أوكسازوليدين-٥-يل]-بروبيونالدهيد (S)-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-propionaldehyde (٨,٠ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠) في ماء (٤٦ مل) وأسيتون acetone (٢٤٠ مل) باستخدام KMnO4 (٩,٨ جم) والتقليب مرة أخرى عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام بيكبريتات صوديوم sodium bisulfite (٩,٠ جم)، مقلّب مرة أخرى لمدة ١٥ دقيقة، والترشيح خلال طبقة من سيليت وتمت إزالة المواد المتطايرة volatiles تحت ضغط منخفض. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للطبقة المائية إلى ٥ وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح. تم إذابة المنتج الخام crude product باستخدام EA والاستخلاص مرتين باستخدام ٠,١ مولار NaOH. تم غسل الطبقات المائية المجمعة باستخدام EA، والتحميض (الرقم الهيدروجيني ٣) باستخدام ١ مولار HCl، تم فصل المادة المترسبة precipitate بالترشيح، للحصول على ٤ جم من مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلا لون. تم استخلاص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام DCM/MeOH. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على كمية أخرى ٦٧٠ مجم من مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلا لون (الإجمالي: ٤,٦٧ جم؛ ٦٢% حصيلة).

MS4 (ESI, m/z): 507.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٨ دقيقة.

Z.ii. {٢-[(S)-٢-أوكسو-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بيريدو [٣،٢-b][١،٤] أوكسازين-٦-يل)-أوكسازوليدين-٥-يل]-إيثيل}-كربامايك حمض بنزيل إستر {2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-carbamic acid benzyl ester:

تم تسخين محلول من المركب الوسيط Z.i (١,٦٠ جم)، كحول بنزيلي (٥,٣٩ مل) وTEA (٣,٨ مل) في DMF (٤,٨ مل) إلى ١٠٠ درجة مئوية ومعالجة على دفعات باستخدام DPPA (١,٢٦ مل) والتقليب مرة أخرى عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام EA، الغسل تتابعياً باستخدام NH4Cl مائي مشبع، NaHCO3 مائي مشبع وبراين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز إلى الجفاف. تمت إضافة الماء وتمت إزالة الناتج الأزيوتروبي تحت ضغط منخفض. تم تنقية المنتج الخام بواسطة CC (EA/ هبت ٢: ١)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٠,٨ جم؛ ٣٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 413.4 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٨ دقيقة.

Z.iii. ٦-[(S)-٥-(٢-أمينو - إيثيل)-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت هدرجة محلول من المركب الوسيط Z.ii (٧٥٠ مجم) في MeOH (٣٠ مل) فوق Pd(OH)2/C (١٢١ مجم) لمدة ١ ساعة. تم فصل المحفز catalyst بالترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة رغوية بلون أبيض مائل للإسمرار off-white foam (٥٣٠ مجم؛ ١٠٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 279.32 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٥ دقيقة.

التحضير AA: ٣'- فورميل -٦- هيدروكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربونيتريل -3'-formyl-6-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile:

بدءً من ٣- برومو - بنزالدهيد 3-bromo-benzaldehyde (١٢٤ مجم؛ تجاري) و٥- سيانو -٢- هيدروكسي فينيل بورونيك حمض 5-cyano-2-hydroxyphenylboronic acid

(١٠٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر (١٤٥ مجم؛ ١٠٠% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.03 (m, 1H); 8.04 (m, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 2.73 (m, 1H).

التحضير AB: ٣-(٤- فورميل بيريدين -٢- يل) بنزو نيتريل 3-(4-formylpyridin-2-yl)benzonitrile:

بدءً من ٢- برومو -٤- بيريدين كربوكسالدهيد 2-bromo-4-pyridinecarboxaldehyde (١٤٤ مجم؛ تجاري) و٣-(٥، ٥- داي ميثيل -١، ٣، ٢- دايوكسا بورينان -٢- يل)- بنزو نيتريل 3-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-benzonitrile (١٣٩ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر (١٧٧ مجم؛ حصيلة كمية).

MS1 (ESI, m/z): 209.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

التحضير AC: ٤- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 4-hydroxy-3-(4-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

AC.i. ٤-(بنزيل أوكسي)-٣-(٤- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 4-(benzyloxy)-3-(4-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

تم نزع غاز معلق من ٢- كلورو -٤- ميثوكسي بيريدين 2-chloro-4-methoxypyridine (٢٥٠ مجم؛ تجاري)، حمض ٢- بنزيل أوكسي-٥- فورميل فينيل بورونيك 2-benzyloxy-5-formylphenylboronic acid (٤٥٥ مجم؛ تجاري)، K2CO3 (١,٦٥ جم) في ماء (٣ مل) و DMF (١٢ مل) باستخدام نيتروجين، والمعالجة باستخدام بيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم (II) داي كلوريد bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (٤٨ مجم)

والتسخين لمدة ٣ ساعات عند ١٠٠ درجة مئوية. تم تبخير خليط التفاعل تحت ضغط منخفض وتم تقسيم المادة المتبقية بين ماء وEA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4، والتبخير تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة CC (هبت إلى هبت/EA ٢: ٣) للحصول على مادة صلبة بلون أصفر فاتح (٣٠٩ مجم؛ ٦٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 320.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

AC.ii. ٤-(هيدروكسي ميثيل)-٢-(٤-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) فينول 4-(hydroxymethyl)-2-(4-methoxypyridin-2-yl)phenol:

إلى محلول من المركب الوسيط AC.i (٣٠٩ مجم) في MeOH (٧ مل) منزوع الغاز ثلاث مرات والتنقية باستخدام N2، تمت إضافة ٥% Pd/C (١٠٣ مجم). تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة تحت جو H2 لمدة ٤ ساعات. تمت إزالة المحفز بالترشيح. تم تبخير المذيب إلى الجفاف، للحصول على مركب العنوان، والتلويث باستخدام بعض من ألدهيد، على هيئة زيت بلون اصفر (١٧٠ مجم). لم يتم تنقية الأخير مرة أخرى.

MS1 (ESI, m/z): 232.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٦ دقيقة.

AC.iii. ٤- هيدروكسي -٣-(٤-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 4-hydroxy-3-(4-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

إلى معلق من المركب الوسيط AC.ii (١٧٠ مجم) في MeCN (٢,٣ مل) تمت إضافة MnO2 (٣٩٦ مجم). تم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح الخليط خلال طبقة من سيليت حيث يتم غسلها بعد ذلك باستخدام DCM. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، للحصول على المركب المطلوب على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح (١٥٤ مجم؛ ٩١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 230.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٧ دقيقة.

التحضير AD: ٥-(٣- ميثوكسي فينيل) بيريدازين -٣- كربالدهيد -3)-5 methoxyphenyl)pyridazine-3-carbaldehyde:

AD.i. ٣- كلورو -٥-(٣- ميثوكسي فينيل) بيريدازين -3)-5-chloro-3 methoxyphenyl)pyridazine:

تم نزع غاز خليط من ٣، ٥-داي كلورو بيريدازين 3,5-dichloropyridazine (١٥٧ مجم)، حمض ٣- ميثوكسي بنزين بورونيك 3-methoxybenzeneboronic acid (١٥٧ مجم) و KF (١٤٧ مجم) في تولوين (٤ مل) والماء (١ مل) باستخدام N2. تمت إضافة بالاديوم (II) أسيتات Palladium(II) acetate (١١ مجم) و Q-phos (٤٢ مجم) وتم نزع الغاز من الخليط مرة أخرى باستخدام N2 والتقليب في أنبوب محكم الغلق sealed tube عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA، والترشيح خلال مرشح ألياف زجاجية glass fibre filter والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية الخام بواسطة CC (CombiFlash، EA-Hept 2-8)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض (١٢٧ مجم؛ ٥٨% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 221.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

AD.ii. ٥-(٣- ميثوكسي فينيل)-٣- ڤينيل بيريدازين -3-(3-methoxyphenyl)-5 vinylpyridazine:

تم نزع غاز خليط من المركب الوسيط AD.i (٢٢ مجم)، معقد ٢، ٤، ٦- تراي ڤينيل سيكلو تراي بوروكسان بيريدين 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (٢٤ مجم)، K2CO3 (٢٤ مجم)، PCy3 (٤ مجم) و Pd2(dba)3 (٥ مجم) في دايوكسان (٠,٥ مل) والماء (٠,٢ مل) باستخدام N2 والتقليب عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة. تم تخفيف الخليط

باستخدام EA، والترشيح خلال مرشح ألياف زجاجية والتنقية بواسطة CC (CombiFlash، EA-Hept 25-75)، للحصول على زيت بلون بني brown oil (١٩ مجم؛ ٩٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 213.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٠ دقيقة.

AD.iii. ٥-(٣-ميثوكسي فينيل) بيريدازين-٣-كربالدهيد 5-(3-methoxyphenyl)pyridazine-3-carbaldehyde:

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط AD.ii (١٩ مجم) في دايوكسان (١ مل) والماء (٠,٣ مل) عند ٠ درجة مئوية باستخدام محلول OsO4 في ماء (٤%؛ ٠,١ مل). تم تقليب المعلق عند ٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة NaIO4 (٥٤ مجم) وتم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء وEA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة combined org. layers فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على زيت بلون بني (٢٤ مجم).

MS1 (ESI, m/z): 215.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٥ دقيقة.

التحضير AE: ٦-(٣-ميثوكسي فينيل) بيرازين-٢-كربالدهيد 6-(3-methoxyphenyl)pyrazine-2-carbaldehyde:

AE.i. ٢-كلورو-٦-داي ميثوكسي ميثيل-بيرازين 2-chloro-6-dimethoxymethyl-pyrazine:

تم تقليب محلول من ٦-كلورو بيرازين-٢-كربالدهيد 6-chloropyrazine-2-carbaldehyde (٣٠٩ مجم)، تراي ميثيل أورثو فورمات trimethyl orthoformate (٠,٣ مل) وTsOH مونو هيدرات monohydrate (١٢ مجم) في MeOH (٥ مل) عند درجة حرارة

الغرفة طوال الليل. تمت إضافة NaHCO3 مائي مشبع و Et2O. تم فصل الطبقة العضوية، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح، والتركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة CC (CombiFlash EA-Hept 1-9)، للحصول على سائل بلا لون (٤٠٧ مجم؛ حصيلة كمية).

MS1 (ESI, m/z): 189.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٢ دقيقة.

AE.ii. ٢- داي ميثوكسي ميثيل -٦-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيرازين -2 dimethoxymethyl-6-(3-methoxy-phenyl)-pyrazine:

تم نزع الغاز من خليط من المركب الوسيط AE.i (٣٨ مجم)، حمض ٣- ميثوكسي بنزين بورونيك 3-methoxybenzeneboronic acid (٣١ مجم، تجاري)، بالاديوم (II) أسيتات (٢,٢٥ مجم)، ١، ١'- بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين -1,1' bis(diphenylphosphino)ferrocene (٥,٧ مجم) وكازيوم كربونات caesium carbonate (١٦٣ مجم) في دايوكسان (٠,٨ مل) والماء (٠,٢ مل) لمدة ١٠ دقيقة باستخدام N2 والتغطية في دورق زجاجي. تم تقليب المعلق البني الداكن الناتج عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA، والترشيح خلال مرشح ألياف زجاجية والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية الخام crude residue بواسطة CC (هبت إلى Hept-EA ٣-١)، للحصول على زيت بلون أصفر (٤١ مجم؛ ٧٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 261.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٢ دقيقة.

AE.iii. ٦-(٣- ميثوكسي فينيل) بيرازين -٢- كربالدهيد -3)-6 methoxyphenyl)pyrazine-2-carbaldehyde:

تم تقليب المركب الوسيط AE.ii (٤١ مجم) في ١ ع HCl (١ مل) عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٩٠ دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA والتحويل إلى قاعدة

باستخدام ١ ع NaOH حتى pH > ١٠. تم فصل الطبقة العضوية، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر باهت (٤٣ مجم).

MS1 (ESI, m/z): 215.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

٥ التحضير AF: ٣-(٦-ميثوكسي بيريدازين -٤-يل) بنزالدهيد 3-(6-methoxypyridazin-4-yl)benzaldehyde:

AF.i. ٣-(٦- هيدروكسي - بيريدازين -٤- يل)- بنزالدهيد 3-(6-hydroxy-pyridazin-4-yl)-benzaldehyde:

تم نزع غاز معلق من ٥-كلورو بيريدازين -٣(H٢)- أون 5-chloropyridazin-3(2H)-one (٤٠٠ مجم؛ تجاري)، حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٥٩٧ مجم؛ تجاري)، K2CO3 (٢,٩٦ جم) في ماء (٥,٢ مل) وDMF (٢٢ مل) باستخدام نيتروجين nitrogen، والمعالجة باستخدام بيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم (II) داي كلوريد (١٩٤ مجم) والتسخين طوال الليل عند ١٠٠ درجة مئوية. تم تبخير خليط التفاعل تحت ضغط منخفض وتم تقسيم المادة المتبقية بين ماء وEA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء، براين، والتجفيف فوق MgSO4 والتبخير تحت ضغط منخفض. تم تعليق المادة الصلبة الناتجة في DCM والترشيح، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (١٥٠ مجم؛ ٢٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 201.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٦ دقيقة.

AF.ii. ٣-(٦-ميثوكسي بيريدازين -٤-يل) بنزالدهيد 3-(6-methoxypyridazin-4-yl)benzaldehyde:

تمت معالجة معلق من المركب الوسيط AF.i (١٢٠ مجم) في DMF (١ مل) باستخدام K2CO3 (١٦٦ مجم) وميثيل يوديد (٠,٠٥٦١ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة الماء وتم استخلاص الخليط مرتين باستخدام EA. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر (٤٥ مجم؛ ٣٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

التحضير AG: ٥-(٣- فورميل - فينيل)- بيريدازين -٣- كربونيتريل 5-(3-formyl-phenyl)-pyridazine-3-carbonitrile:

AG.i. ٥-(٣- فورميل فينيل) بيريدازين -٣- يل تراي فلورو ميثان سلفونات 5-(3-formylphenyl)pyridazin-3-yl trifluoromethanesulfonate:

إلى محلول من المركب الوسيط AF.i (٩٠ مجم) في DCM (١,٥ مل) تمت إضافة Pyr (٠,٠٤ مل) وتم تبريد المحلول إلى ٠ درجة مئوية. تمت إضافة Tf2O (٠,٠٨٣٧ مل) بالتقطير وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة الماء وتم استخلاص الخليط باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على زيت برتقالي orange oil (١٣٥ مجم؛ ٩٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 373.8 [M+MeCN]؛

tR = ٠,٨٨ دقيقة.

AG.ii. ٥-(٣- فورميل - فينيل)- بيريدازين -٣- كربونيتريل 5-(3-formyl-phenyl)-pyridazine-3-carbonitrile:

تم تقليب خليط من المركب الوسيط AG.i (١٢٠ مجم)، Zn(CN)2 (٤٣,٤ مجم)، Pd2(dba)3 (٤٩,٨ مجم) وDPPF (٣٠,١ مجم) في DMF (١,٥ مل) لمدة ٥ دقائق تحت N2. ثم تم تسخين المعلق عند ٨٥ درجة مئوية في وعاء مغلق closed vessel طوال الليل. تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. تمت إضافة الماء وتم استخلاص الخليط مرتين باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash System؛ تدرج هبت إلى Hept–EA ٤٠–٦٠)، للحصول على مادة صلبة بلون برتقالي (٤٨ مجم؛ ٦٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 210.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

التحضير AH: ٦-(٣-ميثوكسي فينيل) بيريدازين -٤-كربالدهيد 6-(3-methoxyphenyl)pyridazine-4-carbaldehyde:

AH.i. ٥-كلورو -٣-(٣-ميثوكسي فينيل) بيريدازين 5-chloro-3-(3-methoxyphenyl)pyridazine:

بدءً من ٣، ٥-داي كلورو بيريدازين 3,5-dichloropyridazine (١٥٧ مجم) وحمض ٣-ميثوكسي بنزين بورونيك 3-methoxybenzeneboronic acid (١٥٧ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AE، الخطوة AE.ii، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر باهت pale yellow oil (١٣٥ مجم؛ ٦١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 221.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

AH.ii. ٣-(٣-ميثوكسي فينيل)-٥-ڤينيل بيريدازين 3-(3-methoxyphenyl)-5-vinylpyridazine:

بدءً من المركب الوسيط AH.i (١١٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AD، الخطوة AD.ii، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (CombiFlash، EA-Hept 25-75)، على هيئة زيت بلون اصفر (٨٠ مجم، ٧٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 213.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٧ دقيقة.

AH.iii. ٦-(٣-ميثوكسي فينيل) بيريدازين -٤- كربالدهيد 6-(3-methoxyphenyl)pyridazine-4-carbaldehyde:

بدءً من المركب الوسيط AH.ii (٣٧٧ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AD، الخطوة AD.iii، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون برتقالي داكن (٩١ مجم؛ حصيلة كمية quantitative).

MS1 (ESI, m/z): 233.2 [M+H++H2O]؛

tR = ٠,٥٤ دقيقة.

التحضير AI: ٣'-(٤- هيدروكسي - بيوتوكسي)- باي فينيل -٣- كربالدهيد 3'-(4-hydroxy-butoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde:

بدءً من ٤-(٣- برومو فينوكسي) بيوتان -١- أول 4-(3-bromophenoxy)butan-1-ol (١٥٣ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١١٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون بني (٢٢٨ مجم؛ حصيلة كمية).

MS1 (ESI, m/z): 311.2 [M+MeCN]؛

tR = ٠,٧٨ دقيقة.

التحضير AJ: ٣-[٦-((٣aS، ٥rs، ٦aR)-٢، ٢- داي ميثيل - تترا هيدرو- سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- يل ميثوكسي)- بيريدين -٢- يل]- بنزالدهيد 3-[6-((3aS,5rs,6aR)-

2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-benzaldehyde:

AJ.i. إستر ميثيل لحمض (rs١، R٣، S٤)-٣، ٤-داي هيدروكسي - سيكلو بنتا ne كربوكسيلي (1rs,3R,4S)-3,4-dihydroxy-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester:

إلى محلول من N- ميثيل مورفولين -N- أوكسيد (٢٧٨٦ مجم) في H2O (٧ مل) و THF (١٩ مل) تمت إضافة بوتاسيوم أوزمات (VI) داي هيدرات (٤٣,٨ مجم) في tBuOH (٨ مل) وميثيل ٣- سيكلو بنتين كربوكسيلات (١٥٠٠ مجم) تحت N2. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام بيكبريتات صوديوم والاستخلاص باستخدام DCM. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على زيت بلون برتقالي خام (١,٣٩ جم؛ ٧٣% حصيلة) حيث تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية.

1H NMR (CDCl3) δ: 4.15-4.27 (m, 1H); 3.95-4.11 (m, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.07-3.25 (m, 1H); 1.87-2.32 (m, 4H).

AJ.ii. إستر ميثيل لحمض (aS٣، rs٥، aR٦)-٢، ٢- داي ميثيل - تترا هيدرو - سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- كربوكسيلي (3aS,5rs,6aR)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester:

إلى محلول من المركب الوسيط AJ.i (١٣١٣ مجم) و٢، ٢- داي ميثوكسي بروبان 2,2-dimethoxypropane (٠,٧٩١ مل) في أسيتون (٢٧ مل) تمت إضافة TsOH مونو هيدرات (١٠٨ مجم). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم تركيز الخليط وتم تخفيف المادة المتبقية باستخدام NaHCO3 مائي مشبع (١٠ مل). ثم تم استخلاص الطبقة المائية ٣ مرات باستخدام EA. تم استخلاص الطبقات العضوية المجمعة بالماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز، للحصول على سائل أصفر (١,١٥ جم؛ ٩١% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 4.67 (dd, J = 1.2, 3.7 Hz, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.94-3.11 (m, 1H); 2.13 (dd, J = 6.0, 14.2 Hz, 2H); 1.64-1.80 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.28 (s, 3H).

AJ.iii. ((٣aS، ٥rs، ٦aR)-٢، ٢- داي ميثيل - تترا هيدرو- سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- يل)-ميثانول ((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxol-5-yl)-methanol:

إلى معلق مبرّد بالثلج ice cooled ٠ درجة مئوية من LiAlH4 (٣٢٢ مجم) في THF (٣ مل) تمت إضافة محلول من المركب الوسيط AJ.ii (١١٠٠ مجم) في THF (٢,٥ مل). ثم تم تقليب ذلك الخليط عند ٠ درجة مئوية لمدة ١,٥ ساعة. تم إخماد التفاعل عند ٠ درجة مئوية باستخدام ماء و ١٠% NaOH مائي. تم ترشيح المعلق الناتج وتم تركيز ناتج الترشيح. تم تنقية المنتج الخام بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-١)، للحصول على زيت بلون أصفر (٨٤٥ مجم؛ ٨٩% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 4.65 (dd, J = 1.3, 3.7 Hz, 2H); 3.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.33-2.52 (m, 1H); 1.94 (dd, J = 5.8, 14.0 Hz, 2H); 1.44 (s, 3H); 1.29 (s, 3H), 1.18-1.34 (overlapped m, 2H).

AJ.iv. ٢- برومو -٦-((٣aS، ٥rs، ٦aR)-٢، ٢- داي ميثيل - تترا هيدرو- سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- يل ميثوكسي)- بيريدين و ٢- كلورو -٦-((٣aS، ٥rs، ٦aR)-٢، ٢- داي ميثيل - تترا هيدرو- سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- يل ميثوكسي)- بيريدين 2-bromo-6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-pyridine and 2-chloro-6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-pyridine:

إلى محلول من المركب الوسيط AJ.iii (٣٠٠ مجم) و ٢- برومو -٦- كلورو بيريدين 2-bromo-6-chloropyridine (٣٥٢ مجم) في DMF (٥ مل) عند ٠ درجة مئوية تمت إضافة NaH (٦٠% معلق في زيت، ١٠٥ مجم). تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

تم إخماد الخليط باستخدام براين والاستخلاص باستخدام EA. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام ماء (x٣)، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash)؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٨٠-٢٠)، للحصول على زيت بلا لون (٣٤٥ مجم؛ ٦٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 328.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٢ دقيقة.

AJ.v. ٣-[٦-((aS٣، rs٥، aR٦)-٢، ٢-داي ميثيل - تترا هيدرو- سيكلو بنتا [١، ٣] دايوكسول -٥- يل ميثوكسي)- بيريدين -٢- يل]- بنزالدهيد 3-[6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimethyl-tetrahydro-cyclopenta[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-pyridin-2-yl]-benzaldehyde:

بدءً من المركب الوسيط AJ.iv (٣١٠ مجم) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١٤٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (Combi Flash)؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٧٠-٣٠)، على هيئة زيت بلا لون (١٩٩ مجم؛ ٦٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 354.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٧ دقيقة.

التحضير AK: ١-(((٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٣- يل) أوكسي) ميثيل) سيكلو بيوتان -١- كربونيتريل 1-(((3'-formyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)methyl)cyclobutane-1-carbonitrile:

بدءً من ١-[(٣- بروموفينوكسي) ميثيل]- سيكلو بيوتان كربونيتريل 1-[(3-bromophenoxy)methyl]-cyclobutanecarbonitrile، (٦٦ مجم؛ تجاري) وحمض ٣-فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٧٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم تنقية مركب العنوان بالترشيح فوق Si- كربونات ثم فوق خراطيش ألومينا

alumina cartridges، للحصول على ٢٣ مجم (٣٢% حصيلة) من مادة لم يتم تنقيتها مرة أخرى.

MS5 (ESI, m/z): 292.0 [M+H+]؛

tR = ١,١٠ دقيقة.

التحضير AL: ٢-(بنزيل أوكسي)-٣-(٤-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 2-(benzyloxy)-3-(4-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢- كلورو -٤- ميثوكسي بيريدين 2-chloro-4-methoxypyridine (٢٠٠ مجم) و٢- بنزيل أوكسي-٣- فورميل فينيل بورونيك حمض 2-benzyloxy-3-formylphenylboronic acid (٣٦٤ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (CombiFlash، تدرج EA-Hept ١-٢)، على هيئة زيت بلون اصفر (١٧٧ مجم، ٤١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 320.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

التحضير AM: ٢-(٣- ميثوكسي فينيل) بيريميدين -٤- كربالدهيد 2-(3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carbaldehyde:

AM.i. ٤-(داي ميثوكسي ميثيل)-٢-(٣- ميثوكسي فينيل) بيريميدين 4-(dimethoxymethyl)-2-(3-methoxyphenyl)pyrimidine:

تم نزع غاز خليط من ٢- كلورو -٤-(داي ميثوكسي ميثيل)- بيريميدين 2-chloro-4-(dimethoxymethyl)-pyrimidine (٣٨ مجم؛ تجاري)، حمض ٣- ميثوكسي بنزين بورونيك 3-methoxybenzeneboronic acid (٣١ مجم؛ تجاري)، بالاديوم (II) أسيتات (٢,٢٥ مجم)، DPPF (٥,٧ مجم) وكازيوم كربونات caesium carbonate (١٦٣ مجم) في دايوكسان (٠,٨ مل) والماء (٠,٢ مل) لمدة ١٠ دقيقة باستخدام N2 والتغطية في دورق زجاجي. تم تقليب

المعلق البني الداكن الناتج عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA، والترشيح خلال مرشح ألياف زجاجية والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية الخام بواسطة CC (هبت إلى Hept–EA ٣–١)، للحصول على زيت بلا لون (٤٣ مجم؛ ٨٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 261.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٢ دقيقة.

AM.ii. ٢–(٣–ميثوكسي فينيل) بيريميدين ٤–كربالدهيد 2–(3–methoxyphenyl)pyrimidine–4–carbaldehyde:

تم تقليب المركب الوسيط AM.i (٤٢,٦ مجم) في ١ ع HCl (٢,١ مل) عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٩٠ دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA والتحويل إلى قاعدة باستخدام ١ ع NaOH حتى pH > ١٠. تم فصل الطبقات، تم تجفيف الطبقة العضوية فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على زيت عضوي (٢٩ مجم؛ ٨٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

التحضير AN: ٢–('٣–فورميل – باي فينيل –٣– يل أوكسي)–N– ميثيل – أسيتاميد 2–(3'–formyl–biphenyl–3–yloxy)–N–methyl–acetamide:

بدءً من ٢–(٣– برومو فينوكسي)–N– ميثيل – أسيتاميد 2–(3–bromophenoxy)–N–methyl–acetamide (١٧٨ مجم، تجاري) وحمض ٣– فورميل فينيل بورونيك 3–formylphenylboronic acid (١١٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون بني (١١٧ مجم؛ ٧٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 312.2 [M+ MeCN]؛

tR = ٠,٨٣ دقيقة.

التحضير AO: ٣-(٦- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد -3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

بدءً من ٣- كلورو -٦- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-6-methoxypyridazine (١٥٠ مجم) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٢٠٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (CombiFlash-System؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٦٠-٤٠)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٢١١ مجم؛ ٩٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

التحضير AP: ٦-(٣- فورميل - فينيل)- بيريدازين -٤- كربونيتريل -6-(3-formyl-phenyl)-pyridazine-4-carbonitrile:

AP.i. ٣-(٥- كلورو - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد -3-(5-chloro-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

بدءً من ٣، ٥-داي كلورو بيريدازين 3,5-dichloropyridazine (١,٠٠ جم) وحمض ٣-فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (١,٠٦ جم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (Combi Flash System؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-١)، as مادة صلبة بلون أصفر (٦٦١ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 219.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٤ دقيقة.

AP.ii. ٦-(٣- فورميل - فينيل)- بيريدازين -٤- كربونيتريل -6-(3-formyl-phenyl)-pyridazine-4-carbonitrile:

تم تسخين خليط من المركب الوسيط AP.i (٢٠٠ مجم)، زنك سيانيد (١١٣ مجم) و Pd(PPh3)4 (١٠٦ مجم) في DMF (١,٥ مل) في دورق محكم تحت N2 عند ١١٠ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والغسل باستخدام NH4Cl مائي مشبع. تم غسل الطبقة المائية مرتين باستخدام EA وتم تجفيف المادة العضوية المجمعة فوق MgSO4، والترشيح والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (CombiFlash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٤٠-٦٠)، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر (٨٧ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 251.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

التحضير AQ: ٦-[(S)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-٤H- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin :3-yl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one

AQ.i. ميثان سلفونيك حمض ٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -٢H- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل إستر Methanesulfonic acid 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro- :2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl ester

تمت معالجة معلق من ٦-[(S)-٥-(٢- هيدروكسي - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-٤H- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2-oxo- oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one (٦,٢٤ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩) في DCM (١٥٠ مل) باستخدام TEA (٦,٢ مل) و MsCl (٢,١ مل) عند ٠ درجة مئوية. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة، التقسيم بين الماء و DCM. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق MgSO4 والتركيز. تم سحب المادة المتبقية باستخدام EA وتم تجميع البلورات الناتجة بالترشيح، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (٦,٨ جم؛ ٨٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 357.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

AQ.ii. ٦-[(S)-٥-(٢- أزيدو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -[3-yl-oxazolidin-2-oxo-(2-azido-ethyl)-5-(S)]-6-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one:

تمت إذابة المركب الوسيط AQ.i (٥٠٠ مجم) في DMF (٨ مل) والمعالجة باستخدام صوديوم أزيد sodium azide (١٠٩ مجم). تم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة الماء وتم استخلاص الخليط باستخدام EA. تم غسل الطبقة العضوية مرتين بالماء ومرة أخرى باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. ثم تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٣٠-٧٠)، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر (٣٠١ مجم؛ ٧١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 344.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

AQ.iii. ٦-[(S)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -[3-yl-oxazolidin-2-oxo-(2-amino-ethyl)-5-(S)]-6-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one:

تمت إذابة المركب الوسيط AQ.ii (٢٧٠ مجم) في THF-MeOH ١-١ (٨ مل)، ثم إضافة ١٠% Pd/C (٤٧,٢ مجم) وتم تقليب الخليط تحت جو من H2 لمدة ٢ ساعة. تم ترشيح المعلق فوق سيليت، والغسل باستخدام THF-MeOH ١-١ وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر (٢٣١ مجم؛ ٩٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 278.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٣ دقيقة.

التحضير AR: ٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد 3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

بدءً من ٣- كلورو -٥- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-5-methoxypyridazine (٥٠٠ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٦٧٤ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AF، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (CombiFlash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-٢)، على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح (٤٢٠ مجم؛ ٥٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 215.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

التحضير AS: ٦'- ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٤- كربالدهيد 6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-carbaldehyde:

AS.i. ٤- داي ميثوكسي ميثيل -٦'- ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل 6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-carbaldehyde:

تم نزع غاز خليط من ٢- برومو -٤-(داي ميثوكسي ميثيل)- بيريدين 2-bromo-4-(dimethoxymethyl)-pyridine (٢٣ مجم، محضرة وفقاً لـ Thaler et al., J. Med. Chem. (2010), 53(2), 822-839)، ٦- ميثوكسي بيريدين -٢- بورونيك حمض بيناكول إستر 6-methoxypyridine-2-boronic acid pinacol ester (٤٨ مجم، تجاري)، بالاديوم (II) أسيتات (١,١٢ مجم)، DPPF (٥,٧ مجم)، CuCl (١١ مجم) وكازيوم كربونات caesium carbonate (١٣٠ مجم) في DMF (١ مل) لمدة ١٠ دقيقة باستخدام N2 والتغطية في دورق زجاجي. تم تقليب المعلق البني الداكن الناتج عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ١,٥ ساعة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA، والغسل باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية الخام بواسطة CC (CombiFlash، ٤ جم؛ ٠-١٠% EA في Hept)، للحصول على زيت بلا لون (٤٣ مجم؛ ٨٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 261.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

AS.ii. ٦'- ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٤- كربالدهيد 6'-Methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-carbaldehyde:

تم تقليب المركب الوسيط AS.i (٢١ مجم) في ١ ع HCl (١ مل) عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٩٠ دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام EA والمعالجة باستخدام NaOH مائي مشبع (الرقم الهيدروجيني > ١٠). تم فصل الطبقات وتم تجفيف الطبقة العضوية فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر باهت (٢٢ مجم).

MS1 (ESI, m/z): 215.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٠ دقيقة.

التحضير AT: ٦-(٣- فورميل -٢- هيدروكسي فينيل) بيكولينو نيتريل 6-(3-formyl-2-hydroxyphenyl)picolinonitrile:

AT.i. ٦-(٢-(بنزيل أوكسي)-٣- فورميل فينيل) بيكولينو نيتريل 6-(2-(benzyloxy)-3-formylphenyl)picolinonitrile:

بدءً من ٦- كلورو بيريدين -٢- كربونيتريل 6-chloropyridine-2-carbonitrile (١١٨ مجم؛ تجاري) و[٢-(بنزيل أوكسي)-٣- فورميل فينيل] بورونيك حمض [2-(benzyloxy)-3-formylphenyl]boronic acid (٢٥٩ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان بعد التنقية بواسطة CC (Hex-EA ٤-١) على هيئة زيت، تم تحويله إلى الصورة البلورية على هيئة مادة صلبة بلون مائل للأصفر الباهت (١٩٧ مجم؛ ٧٤% حصيلة).

MS7 (ESI, m/z): 315.0 [M+H+]؛

tR = ١,٧٥ دقيقة.

AT.ii. ٦-(٣- فورميل -٢- هيدروكسي فينيل) بيكولينو نيتريل 6-(3-formyl-2-hydroxyphenyl)picolinonitrile:

إلى محلول من المركب الوسيط AT.i (١,٦٠ جم) في EtOH (٢٣٠ مل) تمت إضافة ١٠% Pd/C (١٥٧ مجم) تحت أرجون عند درجة حرارة الغرفة. تم تبادل الأرجون بواسطة H2، وتمت إضافة EtOH (١٠ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣,٥ ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة قصيرة من سيليت (مرشح ملبد زجاجي glass sinter filter) وتم غسل المادة الصلبة بالكامل باستخدام DCM/EtOH/EA. تم تركز نواتج الترشيح المجمعة تحت ضغط منخفض. تم تنقية المنتج الخام بواسطة عمليتين فصل CC (Hex-EA ٣-١ إلى ٢-١ إلى ١-١ ثم DCM)، للحصول على مادة صلبة زغبية زجاجية glossy fluffy solid، بلون أصفر باهت (٨٢٤,٩ مجم؛ ٧٢% حصيلة).

1H-NMR (DMSO-d6): 12.30-12.90 (br. s, 1H); 10.30 (s, 1H); 8.46 (dd, J = 0.9, 8.3 Hz, 1H); 8.26 (dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H); 8.23 (t-like signal, J = 8.0 Hz, 1H); 8.09 (dd, J = 1.0, 7.7 Hz, 1H); 7.89 (dd, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H); 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

MS8 (ESI, m/z): 225.0 [M+H+]؛

tR = ١,٨٩ دقيقة.

التحضير AU: ٤- هيدروكسي -٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد 4-hydroxy-3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

AU.i. ٤- بنزيل أوكسي-٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد 4-benzyloxy-3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

بدءً من ٣- كلورو -٥- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-5-methoxypyridazine (٢٥٠ مجم؛ تجاري) وحمض ٢- بنزيل أوكسي-٥- فورميل فينيل بورونيك 2-benzyloxy-

5-formylphenylboronic acid (٤٤٣ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AF، تم تنقية مركب العنوان بواسطة CC (Hept-EA ٢٠-٨٠)، للحصول على مادة بلون بيج (٣٢١ مجم؛ ٥٨% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 320.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

AU.ii. ٤- هيدروكسي ميثيل -٢-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- فينول 4-hydroxymethyl-2-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-phenol:

تمت هدرجة معلق من المركب الوسيط AU.i (٣٢٠ مجم) في MeOH (٥ مل) فوق ١٠% Pd/C (٧٧,٢ مجم) لمدة ٤ ساعات. تم فصل المحفز بالترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تم تنقية المنتج الخام بواسطة CC (Combi Flash System؛ تدرج DCM إلى DCM-MeOH ١٩-١)، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر فاتح (٨٢ مجم؛ ٥١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 233.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٤ دقيقة.

AU.iii. ٤- هيدروكسي -٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزالدهيد 4-hydroxy-3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzaldehyde:

تمت معالجة معلق من المركب الوسيط AU.ii (٧٥ مجم) في MeCN (١ مل) باستخدام MnO2 (٨٧ مجم). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم ترشيح الخليط خلال طبقة من سيليت حيث يتم غسلها بعد ذلك باستخدام DCM. تم تبخير المذيب وتم تجفيف المادة الصلبة تحت HV، للحصول على مادة صلبة بلون أصفر (٧٣ مجم؛ ٩٨% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 231.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

التحضير AV: ٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 2-hydroxy-3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من هيدرو كلوريد حمض ٢- ميثوكسي بيريدين -٦- بورونيك 2-methoxypyridine-6-boronic acid hydrochloride (٥٥٠ مجم؛ تجاري) و٣- برومو -٢- هيدروكسي بنزالدهيد 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (٥٨٤ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (تولوين-EA ٣٠-١ إلى ٢٠-١ إلى ١٠-١)، على هيئة مادة صلبة بلورية crystalline solid بلون أصفر لامع (٧٩٧ مجم؛ ٣٠% حصيلة).

1H-NMR (DMSO-d6): 14.20-14.70 (br. s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.35 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H); 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.76 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H); 7.08 (dt, J = 0.6, 7.7 Hz, 1H); 6.97 (dd, J = 0.6, 8.2 Hz, 1H); 3.99 (s, 3H).

التحضير AW: ٦-[(S)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤-بيريـــدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيـــازين -٣- أون 6-[(S)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٦-[(S٥)-٥-(٢- هيدروكسي إيثيل)-٢- أوكسو -٣- أوكسازوليدينيل]-H٢- بيريدو [٣، ٢-b]-١، ٤- ثيازين -٣(H٤)- أون 6-[(5S)-5-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-thiazin-3(4H)-one (محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AQ، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون أصفر (تكوين ميسيلات: مادة صلبة بلون بيج، ٨٤% حصيلة؛ تكوين الأزيد: مادة صلبة بلون مائل للأصفر، ٦٧% حصيلة؛ انخفاض الأزيد: ٩٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 295.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٨ دقيقة.

التحضير AX: ٦-[٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل]-٦H٤- بيريـدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

AX.i. تيرت- بيوتيل إستر لحمض N'-(٤- بنزيل أوكسي-بيوتيريل)-هيدرازين كربوكسيلي -N'-(4-benzyloxy-butyryl)-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester:

تم تقليب حمض ٤- بنزيل أوكسي بيوتيريك 4-benzyloxybutyric acid (١٤,١ مل، تجاري)، تيرت- بيوتيل كربازات tert-butyl carbazate (١٢,٢ جم) وEDC (٢٣,٩ جم) في DCM (٣٠٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل تحت أرجون argon. تم غسل الخليط باستخدام NH4Cl مائي مشبع وبراين، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض، للحصول على زيت بلون أصفر (٢٧,٩ جم؛ حصيلة كمية).

MS1 (ESI, m/z): 309.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

AX.ii. ٤- بنزيل أوكسـي- بيوتيريك حمض هيدرازيد 4-benzyloxy-butyric acid hydrazide:

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط AX.i (٢٢,٦ جم) في DCM (٢٠٠ مل) باستخدام TFA (٢١٣ مل) ومقلّب مرة أخرى لمدة ١ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز المحلول إلى الجفاف، ثم التخفيف باستخدام DCM والمعالجة باستخدام كمية مائية زائدة من NH4OH. تم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام DCM. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز إلى الجفاف، للحصول على زيت بلون أصفر (١٣,٤٦ جم؛ ٩٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 209.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٣ دقيقة.

AX.iii. ٥-(٣- بنزيل أوكسي- بروبيل)-H٣-[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- أون -3)-5-benzyloxy-propyl)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one:

تمت معالجة محلول من المركب الوسيط AX.ii (١٣,٤٥ جم) في DCE (٣٠٠ مل) باستخدام CDI (٢٠,٩٤ جم) وتقليب الخليط لمدة ١ ساعة عند ٨٠ درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة الخام بواسطة CC (DCM-MeOH-NH4OH ١٠٠٠-٥٠-٤)، ثم بواسطة CC آخر (EA-Hept ١-١)، للحصول على زيت بلا لون (٦,٢٣ جم؛ ٤١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 235.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

AX.iv. ٦-[٥-(٣- بنزيل أوكسي- بروبيل)-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل]-٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -3)-5]-6-benzyloxy-propyl)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl]-4-(4-methoxy-benzyl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تم وضع K2CO3 (٧٩٢ مجم)، CuI (١٠٩ مجم) و(ترانس)-N، N'- داي ميثيل -١، ٢- سيكلو هكسان داي أمين (trans)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (٠,٠٩٠٣ مل) في وعاء تفاعل والتنقية باستخدام أرجون لمدة ٥ دقائق. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام المركب الوسيط AX.iii (١,٠٠ جم)، ٦- برومو -٤-[(٤- ميثوكسي فينيل) ميثيل]-H٢- بيريدو [٣، ٢-b]-١، ٤- أوكسازين -٣(H٤)- أون 6-bromo-4-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one (٨٠٥ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩) و DMF (١٥ مل) وتم تقليب الخليط عند ١١٠ درجة مئوية طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح فوق مرشح ألياف زجاجية. تم غسل المادة الصلبة باستخدام EA وتم تخفيف ناتج الترشيح باستخدام EA والغسل باستخدام NH4Cl. تم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام EA. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة مرتين بالماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز تحت

ضغط منخفض. تم تنقية المنتج الخام بواسطة Combi Flash) CC)؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٦٠-٤٠) للحصول على ٩١٠ مجم (٦٣% حصيلة) من زيت بلون أصفر.

MS1 (ESI, m/z): 503.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٩ دقيقة.

AX.v. ٦-[٥-(٣- هيدروكسي - بروبيل)-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل]-٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -3)-5]-6-hydroxy-propyl)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl]-4-(4-methoxy-benzyl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت هدرجة محلول من المركب الوسيط AX.iv (٨٨٠ مجم) في MeOH (٢٢ مل) وTHF (١٠ مل) فوق ١٠% Pd/C (١٤٣ مجم) لمدة ٤ ساعات. تم ترشيح المعلق فوق سيليت وتم غسل عجينة المرشح باستخدام DCM/MeOH. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تجفيف الزيت تحت HV، للحصول على زيت بلون أصفر فاتح (٥٥٤ مجم؛ ١٠٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 413.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٩ دقيقة.

AX.vi. ٣-{٤-[٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]-٥- أوكسو -٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل}- بروبيونالدهيد -3,4-dihydro-3-oxo-(4-methoxy-benzyl)-4]-4}-3-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-propionaldehyde:

تم تبريد محلول من المركب الوسيط AX.v (١٢٢٠ مجم) وDIPEA (١,٥٢ مل) في DCM (٢٠ مل) إلى ١٠ درجة مئوية. عند نفس درجة الحرارة تمت إضافة محلول من معقد SO3.Pyr (١,٠٤ جم) في DMSO (٤,٢ مل) بالتقطير على مدار ١٠ دقيقة والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة معقد SO3. Pyr (٢٨٣ مجم) مرة أخرى وتم تقليب الخليط

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١,٥ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM والغسل باستخدام HCl ١ مولار (٢,٣٤ مل)، ماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج Hept-EA ٣٠-٧٠)، للحصول على مادة رغوية بلون مائل للأصفر (٦١٠ مجم؛ ٥٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 411.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٤ دقيقة.

AX.vii. ٣-{٤-[٤-(٤-ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]-٥- أوكسو -٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل}- بروبيونيك حمض 3-{4-[4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-propionic acid:

تمت إذابة المركب الوسيط AX.vi (٥٨٠ مجم) في ماء (٤ مل) وأسيتون (١٤ مل). تمت إضافة KMnO4 (٥٥٨ مجم). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة بيكبريتات صوديوم (٥١٥ مجم). تم تقليب الخليط ١٥ دقيقة، والترشيح خلال سيليت وتمت إزالة الأسيتون تحت ضغط منخفض. تم تقسيم المادة المتبقية بين EA و ٠,١ مولار NaOH. تم استخلاص الطبقة العضوية باستخدام ٠,١ مولار NaOH. تم غسل الطبقات المائية المجمعة باستخدام EA والتحميض باستخدام ١ مولار HCl. تم استخلاص الطور المائي الحمضي مرتين باستخدام EA. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض وتم تجفيف المادة الصلبة تحت HV، للحصول على مادة رغوية بلون مائل للأصفر (٤٢٠ مجم؛ ٧٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 427.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٨ دقيقة.

AX.viii. (٢-{٤-[٤-(٤-ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]-٥- أوكسو -٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل}- إيثيل)- كربامیك حمض بنزيل إستر (2-{4-[4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-ethyl)-carbamic acid benzyl ester:

إلى محلول من المركب الوسيط AX.vii (٣٩٥ مجم) في DMF (١,١ مل) وكحول بنزيلي benzyl alcohol (٠,٧٦٧ مل) تمت إضافة TEA (٠,١٢٩ مل) عند درجة حرارة الغرفة، تم تسخين الخليط إلى ١٠٠ درجة مئوية. DPPA (٠,٢٢٥ مل) تمت إضافة بالتقطير وتم تقليب الخليط عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة EA. تم غسل الخليط الناتج تتابعياً باستخدام NH4Cl، NaHCO3، ماء وبراين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز إلى الجفاف تحت التفريغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، للحصول على مادة رغوية بلا لون (٦٩ مجم؛ ١٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 532.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٣ دقيقة.

AX.ix. ٦-[٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل]-H٤-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

إلى محلول من المركب الوسيط AX.viii (٦٤ مجم) في DCM (٢ مل) تمت إضافة TFA (٠,٤٦١ مل) وTfOH (٠,١٠٧ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. بعد التبريد cooling إلى ٠ درجة مئوية تمت إضافة TEA (١,٦٨ مل) بحرص لإخماد التفاعل. تمت إضافة الماء وDCM وتم فصل الأطوار. تم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام DCM وتم تجفيف الطبقة العضوية فوق MgSO4 والتركيز. تم تنقية الزيت المتبقي الأصفر بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، للحصول على مسحوق بيج (١١ مجم؛ ٣٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 278.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٣ دقيقة.

التحضير AY: ٦-[٥-(٢-أمينو -إيثيل)-٢-أوكسو -أوكسازول -٣- يل]-H٤-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون ملح فورمات 6-[5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one formate salt:

AY.i. تيرت-بيوتيل إستر لحمض (٤- برومو -بيوت-٣-ينيل)-كربامك (4-bromo-but-3-ynyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

تمت إذابة تيرت- بيوتيل N-٣- بيوتين -١- يل كربامات Tert-butyl N-3-butyn-1-ylcarbamate (٩٥٠ مجم؛ تجاري) في أسيتون (٥ مل)، والمعالجة باستخدام N- برومو سكسينيميد (١,٢٠ جم) و AgNO3 (٢٤ مجم) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١,٥ ساعة. تم صب خليط التفاعل على ثلج/ ماء. تم فصل المادة الصلبة بالترشيح والغسل بالماء و EA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة بالماء، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح والتركيز. تم تنقية المنتج الخام بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ٨٠-٢٠)، للحصول على زيت بلون أصفر فاتح (٨١٥ مجم؛ ٥٩% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 4.82 (br. s, 1H); 3.20-3.38 (m, 2H); 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.48 (s, 9H).

AY.ii. تيرت- بيوتيل إستر لحمض [٤-(٤- ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]- كربامك [4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-carbamic acid tert-butyl ester:

تمت إضافة تيرت- بيوتيل كربامات Tert-butyl carbamate (٣٦٩ مجم)، كربونات سيزيوم cesium carbonate (١,٢١ جم) تريس(داي بنزيليدين أسيتون) داي بالاديوم (٠)

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (٣٩ مجم) و XantPhos (٥٠ مجم). إلى محلول من ٦- برومو -٤-[(٤- ميثوكسي فينيل) ميثيل]-H٢- بيريدو [٣، ٢-b]-١، ٤- أوكسـازين -٣(H٤)- أون -6-bromo-4-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2H- pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one (١,٠٠ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٥٩/٢٠٠٩) في دايوكسان (١٥ مل). تم تطهير خليط التفاعل عدة مرات باستخدام N2 وتم تقليب الخليط عند ٩٠ درجة مئوية طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم فصل المادة الصلبة بالترشيح. تم تبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash System؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-١)، للحصول على مادة رغوية بلون مائل للأصفر (٩١٥ مجم؛ ٨٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 386.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٥ دقيقة.

AY.iii. تيرت- بيوتيل إستر لحمض (٤-{تيرت- بيوتوكسي كربونيل -[٤-(٤- ميثوكسي -بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]- أمينو}-بيوت-٣-ينيل)- كربامك -4-{tert-butoxycarbonyl-[4-(4-methoxy-benzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-amino}-but-3-ynyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

تمت إضافة K3PO4 (٧١٦ مجم)، CuSO4 (٦٢,١ مجم) و ١، ١٠- فينانثرولين مونو هيدرات 1,10-phenanthroline monohydrate (١٥٤ مجم) إلى خليط من المركب الوسيط AY.ii (٥٠٠ مجم) والمركب الوسيط AY.i (٣٨٦ مجم) في تولوين (١٥ مل) والتسخين عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ٣ أيام. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، والترشيح والغسل باستخدام EA. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-١)، للحصول على مادة رغوية بلا لون (٣٣٥ مجم؛ ٤٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 553.1 [M+H+]؛

tR = ١,٠١ دقيقة.

AY.iv. تيرت- بيوتيل إستر لحمض (٢-{٣-[٤-(٤-ميثوكسي - بنزيل)-٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل]-٢- أوكسو -٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل}- إيثيل)- كربامك -3-(4-methoxy-benzyl)-4]-3}-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-5-yl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

محلول من المركب الوسيط AY.iii (٣٢٠ مجم) في DCM جاف (١,٥ مل) تمت إضافة إلى معلق من كلورو (تراي فينيل فوسفين) ذهب (I) chloro(triphenylphosphine)gold(I) (٥,٧ مجم) وفضة هكسا فلورو أنتيمونات (V) silver hexafluoroantimonate(V) (٤,٠ مجم) في MeCN (٠,١٥ مل). تم تسخين الخليط الناتج عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Combi Flash؛ تدرج هبت إلى Hept-EA ١-١)، للحصول على مادة رغوية بلون مائل للأصفر (١٣٢ مجم؛ ٤٦% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 497.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٣ دقيقة.

AY.v. ٦-[٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون ملح فورمات -6-[5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one formate salt:

تمت إضافة TFA (٢,٠٨ مل) وTfOH (٠,٤٨١ مل) عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من المركب الوسيط AY.iv (٢٧٠ مجم) في DCM (٦ مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة. بعد التبريد إلى ٠ درجة مئوية، تمت إضافة TEA (٧,٥٧ مل) بحرص يلي ذلك ماء (٢٠ مل) وDCM (٤٠ مل). تم فصل الأطوار. تم تركيز الطبقة المائية إلى حجم من ٢٠ مل والتنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٧)، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (١٢٥ مجم؛ ٧١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 277.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٥ دقيقة.

التحضير AZ: ٦-[(R)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-٤H- بيريـدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

AZ.i. إستر إيثيل لحمض [(R)-٤-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)-٢- هيدروكسـي - بيوتيـل]- كربامیـك -2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(R)-hydroxy-butyl]-carbamic acid ethyl ester:

تمت معالجة (S، S)-(+)-N، N′- بيس (٣، ٥-داي-تيرت- بيوتيل ساليسيليدين)-١، ٢- سـيكلو هكسـانداي أمينـو كوبالـت (II) (S,S)-(+)-N,N′-bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) (٨,٥ جم؛ تجاري) في TBME (٦٦,٤ مل) باستخدام حمض ٤- نيترو بنزويك 4-nitrobenzoic acid (٤,٧ جم) والتقليب لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم معالجة المعلق بعد ذلك باستخدام يوريثان urethane (١٩,٩٢ جم) و ٢-[٢-[[(تيرت- بيوتيل) داي ميثيل سيليل] أوكسي] إيثيل]أوكسيران 2-[2-[[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]ethyl]oxirane (٩٥ جم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٢٠٠٩/٠٨٠٧٦١) والتقليب مرة أخرى عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Hex-EA ١-١)، للحصول على زيت بلون بني (٦٥,٤ جم؛ ٤٨% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 5.11 (br. s, 1H); 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 3.74-3.99 (m, 4H); 3.25-3.43 (m, 1H); 3.03-3.20 (m, 1H); 1.58-1.76 (m, 2H); 1.16-1.29 (m, 3H); 0.89 (s, 9H); 0.08 (s, 6H).

AZ.ii. (R)-٥-[٢-(تيرت- بيوتيل - داي ميثيل - سيلانيل أوكسي)- إيثيل]- أوكسازوليدين - ٢- أون 5-(R)-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-oxazolidin-2-one:

تمت إضافة KOtBu (٣٠,٢ جم) عند ٠ درجة مئوية إلى محلول من المركب الوسيط AZ.i (٦٥,٤ جم) في THF (٨٠٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل مرة أخرى عند درجة حرارة الغرفة لمدة

٤ ساعات. تم تركيز خليط التفاعل إلى حوالي ٢٠٠ مل، والتخفيف باستخدام ماء والاستخلاص باستخدام EA. تم تجميع الأطوار العضوية المجمعة فوق MgSO4، والترشيح، والتركيز والتنقية بواسطة CC (هبت/EA ١: ١)، للحصول على زيت بلون أصفر داكن (٤٦,٧ جم؛ ٨٥% حصيلة) حيث يتبلور أثناء الاستقرار.

١H NMR (CDCl3) δ: 5.27 (br. s, 1H); 4.74-4.88 (m, 1H); 3.74-3.82 (m, 2H); 3.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H); 3.26-3.38 (m, 1H); 1.79-2.07 (m, 2H); 0.88 (s, 9H); 0.05 (s, 6H).

AZ.iii. إستر إيثيل لحمض (٦-{(R)-٥-[٢-(تيرت-بيوتيل-داي ميثيل-سيلانيل أوكسي)-إيثيل]-٢-أوكسو-أوكسازوليدين-٣-يل}-٢-نيترو-بيريدين-٣-يل أوكسي)-أسيتيك (6-{(R)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-2-nitro-pyridin-3-yloxy)-acetic acid ethyl ester:

تم وضع K2CO3 (١١,٢٦ جم)، CuI (٣٨٨ مجم)، المركب الوسيط AZ.ii (١٠,٠٠ جم) وإستر إيثيل لحمض (٦-برومو-٢-نيترو-بيريدين-٣-يل أوكسي)-أسيتيك (6-bromo-2-nitro-pyridin-3-yloxy)-acetic acid ethyl ester (١٢,٤٣ جم؛ تجاري) في دورق ذو ٣ أعناق ٥٠٠ مل. تمت إضافة دايوكسان (٣٠٥ مل) و N، N-داي ميثيل-إيثيلين داي أمين (٠,٩٢١ مل) وتم نزع غاز الخليط باستخدام أرجون. تم تسخين المعلق عند ١٠٠ درجة مئوية طوال الليل. تم ترشيح خليط التفاعل فوق سيليت وتم تبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة CC (Hept-EA ١-٢ إلى ٠-١)، للحصول على مادة صلبة بلون بيج (١٦ جم؛ ٨٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 470.3 [M+H+]؛

tR = ١,٠٤ دقيقة.

AZ.iv. ٦-[(R)-٥-(٢-هيدروكسي-إيثيل)-٢-أوكسو-أوكسازوليدين-٣-يل]-٤H-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين-٣-أون 6-[(R)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت إضافة الحديد (٨٥,٦ جم) إلى محلول من NH4Cl (١٣,٧ جم) في H2O (١٠٢ مل) وMeOH (١٠٢ مل). تم تسخين المعلق الرمادي grey suspension إلى ٥٠ درجة مئوية ومعالجة على دفعات باستخدام محلول من المركب الوسيط AZ.iii (١٦,٠ جم) في MeOH (٣٦٠ مل). تم تسخين المعلق مرة أخرى عند ٦٨ درجة مئوية IT لمدة ٢,٥ ساعة والترشيح فوق سيليت. تمت معالجة ناتج الترشيح باستخدام AcOH (١١٢ مل) والإرجاع مرة أخرى عند ٩٥ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة. تم تبخير المذيب وتم تبريد المعلق إلى ٠ درجة مئوية. تم تجميع البلورات بالترشيح. تم تبخير المادة السائلة الأصلية mother liquor إلى الجفاف وتم تقليب المادة المتبقية باستخدام أدنى كمية من الماء للحصول على دفعة ثانية second crop من البلورات crystals. كانت الحصيلة الإجمالية ٩,٥٤ جم (١٠٠% حصيلة؛ بلورات بلون بيج).

MS1 (ESI, m/z): 280.11 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٧ دقيقة.

AZ.v. ميثان سلفونيك حمض ٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل إستر Methanesulfonic acid 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl este:

تمت إضافة TEA (٤,١٩ مل) وMsCl (١,٢٨ مل) عند -٦٠ درجة مئوية إلى معلق من المركب الوسيط AZ.iv (٤,٢٠ جم) في DCM (٦٥ مل). تم ترك خليط التفاعل ليصل ببطء إلى -٤٠ درجة مئوية على مدار ٢ ساعة. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 والاستخلاص باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4، والترشيح والتركيز إلى الجفاف، للحصول على، بعد تقليب المادة المتبقية في TBME-DCM-MeOH، مادة صلبة تشبه لون السلمون (١,٨٨ جم؛ ٣٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 358.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

AZ.vi. ٦-[(R)-٥-(٢- أزيدو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-azido-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب الوسيط AZ.v وصوديوم أزيد والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AQ، الخطوة AQ.ii، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة تشبه لون السلمون (٩٥٠ مجم؛ ٦١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 305.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

AZ.vii. ٦-[(R)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسـازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب الوسيط AZ.vi والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AQ، الخطوة AQ.iii، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر (١٧٧ مجم؛ ٩٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 279.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٣ دقيقة.

التحضير BA: ٦-[(R)-٥-(٢- أمينو - إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريـدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيـازين -٣- أون -6-[(R)-5-(2-amino-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٦-[(R٥)-٥-(٢- هيدروكسي إيثيل)-٢- أوكسو -٣- أوكسازوليدينيل]-H٢- بيريدو [٣، ٢-b]-١، ٤- ثيازين -٣(H٤)- أون -6-[(5R)-5-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-thiazin-3(4H)-one (محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠)، تم تحضير مركب العنوان بطريقة مناظرة للتحضير AQ

(تكوين ميسيلات mesylate formation: ٨٤% حصيلة، مادة صلبة بلون بيج)؛ تكوين أزيد: azide reduction: ٩٠% ٨١% حصيلة، مادة صلبة بلون مائل للأصفر؛ انخفاض الأزيد حصيلة، مادة صلبة بلون مائل للأصفر).

MS1 (ESI, m/z): 294.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٧ دقيقة.

التحضير BB: ٤-(بنزيل أوكسي)-٣-(٦-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد 4-(benzyloxy)-3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzaldehyde:

بدءً من ٢-كلورو -٦- ميثوكسي بيريدين 2-chloro-6-methoxypyridine (٢٠٠ مجم؛ تجاري) وحمض ٢- بنزيل أوكسي-٥- فورميل فينيل بورونيك 2-benzyloxy-5-formylphenylboronic acid (٣٦٤ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر فاتح (٢٧٩ مجم؛ ٦٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 320.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٩٧ دقيقة.

التحضير BC: ٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) نيكوتينالدهيد 5-(5-methoxypyridazin-3-yl)nicotinaldehyde:

BC.i. إيثيل ٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) نيكوتينات Ethyl 5-(5-methoxypyridazin-3-yl)nicotinate:

تم تعليق ٣-كلورو -٥- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-5-methoxypyridazine (١٤٩ مجم؛ تجاري)، بيناكول إستر لحمض ٣-(إيثوكسي كربونيل) بيريدين -٥- بورونيك 3-(ethoxycarbonyl)pyridine-5-boronic acid pinacol ester (٢٨٩ مجم؛ تجاري)، K2CO3 (٢٧٦ مجم) و Pd(PPh3)4 (١٧٣ مجم) في DMF (٣,٤ مل). تم تفريغ الأنبوب المحكم وإعادة تعبئته باستخدام N2 ثلاث مرات. ثم تم تقليب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة

مئوية. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتخفيف باستخدام EA والماء. تم فصل الطبقات وتم استخلاص الطور المائي مرتين باستخدام EA. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4 والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة الخام بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦) للحصول على المنتج المطلوب على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (١٥٦ مجم؛ ٦٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 260.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

BC.ii. (٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٣- يل)ميثانول (5-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-3-yl)methanol:

بدءً من المركب الوسيط BC.i (٥٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AJ، الخطوة AJ.iii، تم الحصول على الكحول الموجود بالعنوان بدون تنقية، على هيئة مادة صلبة لزجة بلون أصفر yellow sticky solid (٤٢ مجم؛ ٩٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 218.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٤١ دقيقة.

BC.iii. ٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) نيكوتينالدهيد 5-(5-methoxypyridazin-3-yl)nicotinaldehyde:

بدءً من المركب الوسيط BC.ii (٤٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير AC، الخطوة AC.iii، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة زيت بلون أصفر (٣٣ مجم؛ ٧٨% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 10.27 (s, 1H); 9.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 9.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 9.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.88 (t, J = 2.1 Hz, 1H); 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 4.08 (s, 3H).

التحضير BD: ٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيكولينالدهيد -5)-4 methoxypyridazin-3-yl)picolinaldehyde:

BD.i. ميثيل ٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيكولينات -5)-4 Methyl methoxypyridazin-3-yl)picolinate:

تم تعليق ٣- كلورو -٥- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-5-methoxypyridazine (٢٥٣ مجم؛ تجاري)، ميثيل ٤-(٤، ٤، ٥، ٥- تترا ميثيل -١، ٣، ٢-دايوكسا بورولان -٢- يل) بيكولينات methyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinate (٤٤٧ مجم؛ تجاري)، K2CO3 (٤٧٠ مجم) وتتراكيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم tetrakis(triphenylphosphine)palladium (٢٩٥ مجم) في DMF (٥,٧٨ مل). تم تفريغ الأنبوب المحكم وإعادة تعبئته باستخدام N2 ثلاث مرات. ثم تم تسخين الخليط إلى ٨٥ درجة مئوية والتقليب عند نفس درجة الحرارة طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتقسيم بين EA/MeOH ٩: ١ والتخفيف باستخدام كمية مائية مشبعة من NH4OH. تم فصل الطورين وغسل الطبقة العضوية مرتين باستخدام EA/MeOH ٩: ١ وباستخدام NaHCO3 مائي مشبع، والتجفيف فوق MgSO4 والتركيز. تم تجميع الأطوار المائية والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٧). تم سحن المادة المتبقية (من الأطوار المائية) باستخدام DCM/MeOH ٤: ١، تم ترشيح المادة الصلبة (الملح)، والغسل باستخدام DCM/MeOH ٤: ١ وتم تركيز ناتج الترشيح. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٧) وتم الحصول على مادة صلبة بلون قرنفلي (٨٧ مجم؛ ٢٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 247.07 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

BD.ii. (٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٢- يل)ميثانول -5)-4 methoxypyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)methanol:

تم تبريد معلق من المركب الوسيط BD.i (٣٤,٣ مجم) في THF (٠,٨٤ مل) إلى ٠ درجة مئوية والمعالجة باستخدام LiAlH4 (M١ في THF؛ ٠,١٢٦ مل). تم تقليب الخليط عند ٠ درجة مئوية

لمدة ٥ دقائق. تم إخماد خليط التفاعل بالماء (٠,٠٠٧ مل)، NaOH ١ ع (٠,٠٠٧ مل) والماء (٠,٢١ مل). تم تخفيف الخليط باستخدام EA والترشيح. تم تبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على مادة رغوية بلون أصفر (٢٩ مجم، ٩٥% حصيلة) حيث لم يتم تنقيته مرة أخرى.

MS1 (ESI, m/z): 218.15 [M+H+]؛

tR = ٠,٤٠ دقيقة.

BD.iii. ٤-(٥-ميثوكسي بيريدازين-٣-يل) بيكولينالدهيد 4-(5-methoxypyridazin-3-yl)picolinaldehyde:

تمت معالجة معلق من المركب الوسيط BD.ii (٢٨,٢ مجم) في MeCN (١,٥٦ مل) وDCM (٠,٨ مل) عند درجة حرارة الغرفة باستخدام MnO2 منشّط (١٢٦ مجم). بعد ١٥ ساعة، تم ترشيح الخليط فوق سيليت، والغسل باستخدام DCM وتم تبخير ناتج الترشيح للحصول على مادة صلبة بلون مائل للأبيض (١٦ مجم؛ ٥٨% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 216.15 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

أمثلة المركبات وفقاً للاختراع:

المثال ١: ٦-((R))-٥-{٢-[(٣'-ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون (3'-)]-2-{5-((R))-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

تمت إذابة ٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد 3'-methoxy-[1,1']-biphenyl-3-carboxaldehyde (٧٢ مجم؛ تجاري) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣-أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون

(R)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٧٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) في DCM (٠,٩ مل) وDMF (٠,٩ مل). تمت معالجة الخليط باستخدام NaBH(OAc)3 (٢١٧ مجم) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. تم تقسيم المادة المتبقية بين كمية مشبعة من كمية مائية من NaHCO3 وEA. تم فصل الطبقة العضوية، والغسل باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض. بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة رغوية بلا لون (٧٨ مجم؛ ٤٦% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 490.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ٢: ٢-ميثوكسي-٦-[٣-({٢-[(R)-٢-أوكسو-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بنزو [١،٤] ثيازين-٦-يل)-أوكسازوليدين-٥-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-فينيل]-أيزو نيكوتينونيتريل 2-methoxy-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile:

بدءً من المركب من التحضير V (٨٩ مجم) و(R)-٥-(٢-أمينو إيثيل)-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بنزو [b][١،٤] ثيازين-٦-يل) أوكسازوليدين-٢-أون (2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (١١٠ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٢٥ مجم؛ ١٣% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 7.92 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 4.77 (m, 1H); 4.04 (m, 4H); 3.86 (m, 2H); 3.64 (m, 1H); 3.35 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 2.00 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 516.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

المثال ٣: ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير A (٤٧ مجم) و(S)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون (S)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (١٠١ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٤١١٩٤/٢٠١٠) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٢ مجم؛ ١٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 485.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

المثال ٤: ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'-ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد -3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٥٣ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير Z (٧٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مسحوق بلا لون (٥٦ مجم؛ ٤٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 475.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

المثال ٥: ٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣'-كربونيتريل 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير A (٨٤ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون (R)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٨٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٧١ مجم؛ ٥٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 485.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ٦: ٦-((R))-٥-{٢-[(٤'-ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4')]-2}-5-((R))-6-(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٤'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد -4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٤٠ مجم؛ تجاري) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون (R)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٥ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٤ مجم؛ ١٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 490.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

المثال ٧: ٦-((R)-٥-{٢-[(٤'- هيدروكسي -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[(4'-hydroxy-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٤'- هيدروكسي -٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد -4'-hydroxy-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٤٦ مجم؛ تجاري) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون (R)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٣٤ مجم؛ ٣٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 506.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٨: ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير B (٦٧ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٧٥ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٤١ مجم؛ ٣١% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.51 (m, 1H); 8.33 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.47 (m, 3H); 7.33 (m, 1H); 6.96 (m, 3H); 4.76 (m, 1H); 4.00 (m, 3H); 3.87 (m, 3H); 3.65 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.10 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 515.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

المثال ٩: ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير C (٤٨ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-

aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٥٦ مجم؛ ٥٤% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 515.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

المثال ١٠: ٦-((R)-٥-{٢-[(٣'- هيدروكسي -٥'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[(3'-hydroxy-5'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٣'- هيدروكسي -٥'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد -3'-hydroxy-5'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٤٦ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٠٥٨٦٠٢/٢٠٠٧) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٥٤ مجم؛ ٥٣% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 506.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ١١: ٦-((R)-٥-{٢-[(٦- فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6

((R)-5-{2-[(6-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير D (١١ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٨ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٣ مجم؛ ١٨% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 508.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٣ دقيقة.

المثال ١٢: ٦-((R)-٥-{٢-[(٢- فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[(2-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير E (١٦ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٨ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٢ مجم؛ ١٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 508.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٢ دقيقة.

المثال ١٣: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[3-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير F (٦٠ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٨٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٥٥ مجم؛ ٤٠% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٧ دقيقة.

المثال ١٤: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير G (٥٠ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٦٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٥٦ مجم؛ ٤٩% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٣ دقيقة.

المثال ١٥: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير H (١٠٠ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-aminoethyl)-oxazolidin-2-one (٨٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٠ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ١٦: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير I (٦٠ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-aminoethyl)-oxazolidin-2-one (٨٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٩ مجم؛ ٦٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ١٧: ٥-[٣-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريل 5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile:

بدءً من المركب من التحضير J (٤٢ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٤٤ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.34 (m, 1H); 8.08 (m, 1H); 7.92 (m, 3H); 7.61 (m, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.22 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.04 (m, 3H); 3.66 (m, 1H); 3.34 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.09 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ١٨: ٦-[٣-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل 6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير K (٤٢ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٣٤ مجم؛ ٣٥% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 9.00 (m, 1H); 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.30 (m, 1H); 8.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.31 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.02 (s, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.33 (s, 2H); 3.01 (m, 2H); 2.11 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ١٩: ٦- هيدروكسي -٥-[٣-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريل -6-hydroxy-5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile:

بدءً من المركب من التحضير L (٤٥ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٣ مجم؛ ١٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 502.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦١ دقيقة.

المثال ٢٠: ٦-[(R)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}-إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5-(R)]-6-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٦-(٣- ميثوكسي فينيل)-٢- بيريدين كربوكسالدهيد 6-(3-methoxyphenyl)-2-pyridinecarboxaldehyde (٦٠ مجم؛ محضرة وفقاً لـ Jensen et al., J. Am. Chem. Soc. (2003), 125, 2113-2128) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤][b] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون (R)-5-(2-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٨٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة صلبة بلا لون (٧٦ مجم؛ ٥٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

المثال ٢١: ٦-[(R)-٥-(٢-{[٤-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}-إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5-(R)]-6-(2-{[4-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من مركب التحضير M (٨٦ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤][b] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩)

والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١ مجم؛ ١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٢٢: ٦-((R))-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٦-يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R))-6-5-{2-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير N (٣٦ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٠ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٦٢ مجم؛ ٧٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 492.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٢٣: ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤-ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[3-(4-methoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير O (٣٥ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-

yl)oxazolidin-2-one (٤٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٢٧ مجم؛ ٣٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 492.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٢٤: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير P (١٣ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (١٨ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٦ مجم؛ ٥٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 492.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٢٥: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -3]-2}-5-((R))-6-(6-methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Q (٩ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-

aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (١٣ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٢٠٠٩/١٠٤١٤٧ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٩ مجم؛ ٤١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 492.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ٢٦: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٢، ٦-داي ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -(R))-6-5-{2-[3-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير R (٤٩ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ٢٠٠٩/١٠٤١٤٧ والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٦٦ مجم؛ ٦٣% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 522.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٢٧: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٤، ٦-داي ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -(R))-6-5-{2-[3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير S (٤٩ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٥٩ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٣٧ مجم؛ ٣٦% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 522.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ٢٨: ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي -[١، ٣، ٥] ترايازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير T (٢٠ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٢٤ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٨ مجم؛ ٤٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 523.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٢٩: أميد لحمض ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربوكسيلي -3-oxo)-3-oxo-2-(R)-2}-'3-methoxy-3

3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carboxylic acid amide:

تمت معالجة معلق من ٤- برومو -٢- ميثوكسي بنزاميد 4-bromo-2-methoxybenzamide (٤٨ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير W (٦٠ مجم) في تولوين/EtOH (٠,٤ مل؛ ٤: ١) باستخدام كمية مائية مشبعة من Na2CO3 (٠,٤ مل) ونزع الغاز عن طريق إمرار فقاعات من نيتروجين لمدة ٥ دقائق. تمت معالجة المعلق باستخدام Pd(PPh3)4 (٤ مجم) والإرجاع طوال الليل في أنبوب محكم الغلق. تم ترك خليط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفة والتخفيف بالماء وEA. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EA وتم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق MgSO4، والترشيح، والتبخير تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، للحصول على مادة رغوية بلا لون (١٠ مجم؛ ٢٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 533.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٣٠: ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٣- كلورو -٥- ميثوكسي بيريدازين 3-chloro-5-methoxypyridazine (٤٦ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير W (٧٦ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٢٩، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٦ مجم؛ ١١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 492.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

المثال ٣١: ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٢- برومو -٦- ميثوكسي بيريدين 2-bromo-6-methoxypyridine (٣٣ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير X (٨٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٢٩، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٢ مجم؛ ٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 477.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

المثال ٣٢: ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -3-(3-oxo-2-oxo-(R)-2}-5-methoxy-3'-{2-[(3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من ٢- كلورو -٤- ميثوكسي بنزو نيتريل 2-chloro-4-methoxybenzonitrile (٢٩ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير X (٨٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٢٩، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٣ مجم؛ ٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 500.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

المثال ٣٣: ٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي

فينيـــــل -٣- كربونيتريـــــل 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من ٣- برومو بنزو نيتريل 3-bromobenzonitrile (٣٢ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير X (٨٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٢٩، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٣ مجم؛ ١٦% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.24 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 470.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٣٤: ٦-(٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت معالجة محلول من المركب من التحضير Y (٧٠ مجم) في DCM (١,٨ مل) باستخدام PPh3 (٦٧ مجم) لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام ٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد (٤٩ مجم؛ تجاري) عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢ يوم يلي ذلك NaBH(OAc)3 (٢٠٠ مجم) وMeOH (٠,٦ مل) عند rt طوال الليل. تم تقسيم الخليط بين كمية مشبعة من كمية مائية من NaHCO3 وDCM. تم فصل الطور العضوي، والتجفيف فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة CC (هبت/EA ١: ٠ إلى ٠: ١، ثم DCM/MeOH+١%NH4OH ١٠٠: ٠ إلى ٩٥: ٥)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٤٩ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

MS3 (ESI, m/z): 513.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٣٥: ٦-(٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تمت معالجة محلول من المركب من التحضير Y (٨٣ مجم) في DCM (١,٨ مل) باستخدام PPh3 (٧٩ مجم) لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام المركب من التحضير H (٥٩ مجم) عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢ يوم يلي ذلك NaBH(OAc)3 (١٧٤ مجم) وMeOH (٠,٦ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ h. تم تقسيم الخليط بين كمية مشبعة من كمية مائية من NaHCO3 وDCM. تم فصل الطور العضوي، والتجفيف فوق MgSO4، والتركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٣)، للحصول على مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٢٨ مجم؛ ٢٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 474.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٣٦: ٣'-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-2-oxo-3-[2}-2)-'3-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من ٣'- فورميل - باي فينيل -٣- كربونيتريل 3'-formyl-biphenyl-3-carbonitrile (٧٧ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير Y (٨٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٣٥، تم

الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٣)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣٢ مجم؛ ٢٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 468.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٣٧: ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير B (٦٠ مجم) والمركب من التحضير Y (٨٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٣٥، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٣)، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار (٧ مجم؛ ٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 498.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٠ دقيقة.

المثال ٣٨: ٤- هيدروكسي -٣-[٤-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل 4-hydroxy-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile:

بدءً من المركب من التحضير U (٥١ مجم) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون 2)-5-(R)-aminoethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٦٧ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩)

والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة CC (DCM/MeOH ١٠٠: ٠ إلى ٩٥: ٥)، على هيئة زيت بلون أصفر (٣٩ مجم؛ ٣٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 502.4 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ٣٩: ٦-[(R)-٥-(٢-{[٢-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6 : [(R)-5-(2-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)- 2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٣- ميثوكسي فينيل بورونيك حمض 3-methoxyphenylboronic acid (٥٠ مجم)، ٢- برومو أيزو نيكوتين ألدهيد 2-bromoisonicotinaldehyde (٦١ مجم)، تتراكيس -(تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium (١٥ مجم) و K2CO3 (١٣٦ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٢-(٣- ميثوكسي فينيل) أيزو نيكوتين ألدهيد 2-(3-methoxyphenyl)isonicotinaldehyde. تم تفاعل الأخير بدون تنقية باستخدام (R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -(R)-5-(2-aminoethyl)- 3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)oxazolidin-2-one (٧٧ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩)، بطريقة مناظرة للمثال ١، للحصول على بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (٣٩ مجم؛ ٢٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

المثال ٤٠: ٣'-({٢-[(S)]-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل - ٣- كربونيتريـــــــــــــــــــل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٤٩ مجم؛ تجاري)، ٣- برومو - بنزو نيتريل 3-bromo-benzonitrile (٦٠ مجم؛ تجاري)، تتراكيس - (تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium (١٥ مجم) و K2CO3 (١٣٦ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٣-كربونيتريل 3'-formyl-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile. بدون تنقية، تم تفاعل الأخيرة مرة أخرى باستخدام المركب من التحضير Z (٦٩ مجم)، بطريقة مناظرة لإجراء المثال ١، للحصول على، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (٢٦ مجم؛ ١٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 470.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٤١: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٤٩ مجم؛ تجاري)، ٢- برومو -٦- ميثوكسي - بيريدين 2-bromo-6-methoxy-pyridine (٦٢ مجم؛ تجاري)، تتراكيس -(تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم -tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium (١٥ مجم) و K2CO3 (١٣٦ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربونيتريل -3'-formyl-

[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile. بدون تنقية، تم تفاعل الأخيرة مرة أخرى باستخدام المركب من التحضير Z (٦٩ مجم)، بطريقة مناظرة لإجراء المثال ١، للحصول على، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (٢٠ مجم؛ ١٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 476.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٤٢: ٥-ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣-أوكسو -٣، ٤-داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦-يل)- أوكسازوليدين -٥-يل]- إيثيل أمينو}-ميثيل)- باي فينيل -٢-كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من حمض ٣-فورميل فينيل بورونيك (٤٩ مجم؛ تجاري)، ٢-كلورو -٤-ميثوكسي - بنزو نيتريل (٥٥ مجم؛ تجاري)، تتراكيس -(تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم (١٥ مجم) و K2CO3 (١٣٦ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣-(٦-ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد. بدون تنقية، تم تفاعل الأخيرة مرة أخرى بدون أي تنقية باستخدام المركب من التحضير Z (٦٩ مجم)، بطريقة مناظرة لإجراء المثال ١، للحصول على، بعد التنقية بواسطة HPLC (الطريقة ١)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (٢٠ مجم؛ ١٢% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 500.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٤٣: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -3]-2}-5-(S))-6-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٩ مجم؛ تجاري)، ٢- برومو -٦- ميثوكسي - بيريدين، (١٢٤ مجم؛ تجاري)، تتراكيس -(تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم (٣٠ مجم) و K2CO3 (٢٧٣ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣-(٦- ميثوكسي بيريدين - ٢- يل) بنزالدهيد. بدون تنقية، تم تفاعل الأخيرة مرة أخرى باستخدام المركب من التحضير Z (١٥٤ مجم)، بطريقة مناظرة لإجراء المثال ١، للحصول على، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٣)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (١ مجم؛ ٠,٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 491.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ٤٤: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٥٩ مجم؛ تجاري)، ٣- كلورو -٥- ميثوكسي - بيريدازين، (٥٧ مجم؛ تجاري)، تتراكيس -(تراي فينيل فوسفين)- بالاديوم (١٨ مجم) و K2CO3 (١٦٤ مجم)، والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بنزالدهيد. بدون تنقية، تم تفاعل الأخيرة مرة أخرى باستخدام المركب من التحضير Z (٧٩ مجم)، بطريقة مناظرة لإجراء المثال ١، للحصول على، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٣)، مركب العنوان على هيئة مسحوق بلا لون (١٣ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 477.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٨ دقيقة.

المثال ٤٥: ٦- هيدروكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3,4-(3-oxo-3-[(S)-2-oxo-{2-6-hydroxy-3'-

dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AA (٦٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٨٦ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مسحوق بلا لون (١٤ مجم؛ ١١% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 486.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٤٦: ٣-[٤-({٢-[(S)-٢-أوكسو-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بيريدو [٣،٢-b][١،٤] أوكسازين-٦-يل)-أوكسازوليدين-٥-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-بيريدين-٢-يل]-بنزو نيتريل-3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AB (٥ مجم) والمركب من التحضير Z (٦ مجم) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC (الطريقة ٢)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (٠,٣ مجم؛ ٣% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 471.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

المثال ٤٧: ٢-هيدروكسي-٦-[٣-({٢-[(R)-٢-أوكسو-٣-(٣-أوكسو-٣،٤-داي هيدرو-٢H-بنزو [١،٤] ثيازين-٦-يل)-أوكسازوليدين-٥-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-فينيل]-أيزو نيكوتينونيتريل-2-hydroxy-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile:

إلى محلول من المركب من المثال ٢ (١٠ مجم) في MeCN (٠,٢ مل) تمت إضافة NaI (٨,٦ مجم) وتراي ميثيل كلورو سيلان trimethylchlorosilane (٦,٣ مجم). تم تسخين الخليط الناتج عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٢,٥ ساعة. تم تخفيف الخليط باستخدام DMF والتحميض باستخدام AcOH. تم ترشيح الخليط فوق مرشح ألياف زجاجية والتنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١) للحصول على المركب المطلوب على هيئة مسحوق بلا لون (٤,٢ مجم؛ ٤٤% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 502.3 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

المثال ٤٨: ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'، ٤'-داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -{2-[(3',4'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-5-((S)-6-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Z (٣٣ مجم) و٣'، ٤'-داي ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد 3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٢٩ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤ مجم؛ ٨% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 505.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٨ دقيقة.

المثال ٤٩: ٣-[٤-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل -3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-3-[4-({2-[2-oxo-3-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AB (٧ مجم) والمركب من التحضير AY (٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٣ مجم؛ ٢٠% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.36 (br. s, 1H); 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 7.26 (s, 1H); 4.67 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 2.75-2.91 (m, 2H); 2.65-2.75 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 469.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٢ دقيقة.

المثال ٥٠: ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بيوتيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(6-((S)-5-{2-[(3'-cyclobutylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ١- برومو -٣- سيكلو بيوتيل ميثوكسي بنزين 1-bromo-3-cyclobutylmethoxybenzene (٦٠ مجم؛ تجاري)، حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٧٥ مجم؛ تجاري) وDIPEA (٠,١٧١ مل) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على خام ٣'-(سيكلو بيوتيل ميثوكسي)-[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربالدهيد، حيث تم تنقيته بالترشيح فوق Si- كربونات يلي ذلك الترشيح فوق خراطيش ألومينا. باستخدام المادة الناتجة والمركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (١,١ مجم؛ ٣% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 7.61 (s, 1H); 7.46-7.57 (m, 2H); 7.26-7.44 (m, 4H); 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 4.70-4.84 (m, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.13-4.26 (m, 1H); 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H); 3.62-3.85 (m, 2H); 2.57-2.77 (m, 4H); 2.01-2.15 (m, 2H); 1.74-1.98 (m, 6H).

MS6 (ESI, m/z): 529.1 [M+H+]؛

tR = ١,٧٠ دقيقة.

المثال ٥١: ٦-(٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي-بيريدين-٢-يل)-بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢-أوكسو-[١، ٣، ٤] أوكسادايازول-٣-يل)-H٤-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين-٣-أون

6-(5-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير H (١٥ مجم) والمركب من التحضير AX (٢٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر فاتح (٥ مجم؛ ١٥% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 8.17 (br. s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.97 (dt, J = 1.3, 7.5 Hz, 1H); 7.72-7.79 (m, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 7.38-7.46 (m, 2H); 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 2.87-2.94 (m, 2H); 2.81-2.87 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 475.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٥٢: ٥-ميثوكسي-'٣-({٢-[٥-أوكسو-٤-(٣-أوكسو-٣، ٤-داي هيدرو-H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين-٦-يل)-٤، ٥-داي هيدرو-[١، ٣، ٤] أوكسادايازول-٢-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-باي فينيل-٢-كربونيتريل-5-oxo]-2}-'3-methoxy-5

4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير B (١٥ مجم) والمركب من التحضير AX (١٦ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر فاتح (٨ مجم؛ ٢٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 8.16 (br. s, 1H); 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.54-7.57 (m, 1H); 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.43-7.48 (m, 3H); 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.08-7.14 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 2.85-2.91 (m, 2H); 2.80-2.85 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 498.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ٥٣: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٣- هيدروكسي - بروبوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(3-hydroxy-propoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

i.٥٣. ٣'-(٣- هيدروكسي بروبوكسي)-[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربالدهيد -3'-(3-hydroxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde:

تمت معالجة محلول من حمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٠ مجم؛ تجاري) في iPrOH (١ مل) باستخدام DIPEA (٠,١٠٥ مل)، والكسح باستخدام نيتروجين والإضافة إلى دورق يحتوي على ٣-(٣- برومو فينوكسي) بروبان -١- أول 3-(3-bromophenoxy)propan-1-ol (٦٩ مجم؛ تجاري). تمت معالجة خليط التفاعل باستخدام داي بنزيليدين أسيتون بالاديوم (٠) فوسفا أدامانتان إيثيل سيليكا dibenzylideneacetone palladium(0)

phosphaadamantane ethyl silica (١٠٠ مجم؛ Aldrich) والتسخين مرة أخرى طوال الليل عند ٦٥ درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح فوق Si- كربونات Si-carbonate يلي ذلك الترشيح فوق خراطيش ألومينا، تم الحصول على مركب العنوان.

ii.٥٣. ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٣- هيدروكسي - بروبوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(3-hydroxy-propoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب الوسيط i.٥٣ والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣,٥ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 519.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٧٦ دقيقة.

المثال ٥٤: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٢- ميثوكسي - إيثوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ١- برومو -٣-(٢- ميثوكسي إيثوكسي) بنزين -1-bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzene (٦٩ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣-(٥-(٢- ميثوكسي إيثوكسي) بيريدين -٣- يل) بنزالدهيد -3-(5-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)benzaldehyde. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم) والتقدم بصورة

مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (٦ مجم؛ ١٢% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 519.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٣ دقيقة.

المثال ٥٥: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٢-ميثوكسي - بيريدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٤- برومو -٢- ميثوكسي بيريدين 4-bromo-2-methoxypyridine (٥٦ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣-(٢- ميثوكسي بيريدين -٤- يل) بنزالدهيد -2)-3-methoxypyridin-4-yl)benzaldehyde. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة الترشيح فوق إيثيل كبريتيد سيليكا لحمض سكسينيك succinic acid ethyl sulfide silica (٦٠-٢٠٠ ميكرو متر، A٦٠، ٠,٦ مللي مول/ جم؛ Phosphonics STMA)، على هيئة مسحوق بلا لون (٧,٥ مجم؛ ١٣% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 476.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٧ دقيقة.

المثال ٥٦: ٣'-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير A (١٥ مجم) والمركب من التحضير AX (٢٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون بيج beige powder (١٢,٥ مجم؛ ٣٧% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 8.13-8.17 (m, 2H); 8.01-8.06 (m, 1H); 7.82-7.88 (m, 1H); 7.80 (br. s, 1H); 7.65-7.74 (m, 2H); 7.44-7.55 (m, 3H); 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 469.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٥٧: ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((RS)-٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل)- بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ١-(٦- كلورو -٢- بيريدينيل)-٣- بيروليدينول -1-(6-chloro-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinol (٥٠ مجم؛ CAS 1219972-03-8؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٧٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣-(٦-(٣-هيدروكسي بيروليدين -١- يل) بيريدين -٢- يل) بنزالدهيد -3-(6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)benzaldehyde، حيث تم تنقيته بالترشيح فوق Si- كربونات يلي ذلك الترشيح فوق خراطيش ألومينا. باستخدام المادة الناتجة والمركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 531.1 [M+H+]؛

tR = ١,١٧ دقيقة.

المثال ٥٨: ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بروبيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)-أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(3'-cyclopropylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)]-{2-(S)-5-6-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ١- برومو -٣- سيكلو بروبيل ميثوكسي بنزين 1-bromo-3-cyclopropylmethoxybenzene (٥٦ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٧٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣'-(أوكسيران -٢- يل ميثوكسي)-[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربالدهيد -3'-(oxiran-2-ylmethoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde، حيث تم تنقيته بالترشيح فوق Si- كربونات يلي ذلك الترشيح فوق خراطيش ألومينا. باستخدام المادة الناتجة والمركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤,٥ مجم؛ ١١% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 515.1 [M+H+]؛

tR = ١,٥٤ دقيقة.

المثال ٥٩: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AF (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٥٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤٣ مجم؛ ٤٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.46-7.54 (m, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 4.75-4.86 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.22 (t, J = 10.0 Hz, 1H); 3.83 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 3.69 (s, 3H); 2.62-2.75 (m, 2H); 1.86-2.02 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٦ دقيقة.

المثال ٦٠: ٥-[٣-({٢-(S)]-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدازين -٣- كربونيتريل -5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AG (٢٥ مجم) والمركب من التحضير Z (٣٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (١٥ مجم؛ ٢٧% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.19 (br. s, 1H); 9.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.54-7.64 (m, 2H); 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.76-4.87 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.22 (t, J = 10.0 Hz, 1H); 3.87 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.63-2.77 (m, 2H); 1.89-2.03 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 472.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

المثال ٦١: ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -2]-6-hydroxy-3-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AT (٢٠ مجم) والمركب من التحضير AX (٢٤ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (١٩ مجم؛ ٤٦% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.49 (br. s, 1H); 8.39 (dd, J = 0.6, 8.2 Hz, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.97 (dd, J = 0.7, 7.5 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.26-7.33 (m, 2H); 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 2.95-3.02 (m, 2H); 2.88-2.95 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

المثال ٦٢: ٢-[٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-2-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile:

بدءً من ٢- كلورو نيكوتينونيتريل 2-chloronicotinonitrile (٥٥ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٣٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٢-(٣- فورميل فينيل) نيكوتينونيتريل 2-(3-formylphenyl)nicotinonitrile.

باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣ مجم؛ ٦% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 471.0 [M+H+]؛

tR = ١,٠٦ دقيقة.

المثال ٦٣: ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- هيدروكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(3'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٣- برومو - فينول 3-bromo-phenol (٦٩ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٣٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣'- هيدروكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربالدهيد -3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤,٥ مجم؛ ١١% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 461.2 [M+H+]؛

tR = ١,١٤ دقيقة.

المثال ٦٤: ٦-((S)-٥-{٢-[(٢'، ٥'- داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Z (٢٨ مجم) و٢'، ٥'- داي ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد 2',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (٢٤ مجم؛

تجاري) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٧ مجم؛ ١٣% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 505.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٩ دقيقة.

المثال ٦٥: [3'-({2-[(S)-2-أوكسو-3-(3-أوكسو-3،4-داي هيدرو-2H-بيريدو [3،2-b][1،4] أوكسازين-6-يل)-أوكسازوليدين-5-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-باي فينيل-3-يل أوكسي]-أسيتونيتريل [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetonitrile:

بدءً من 2-(3-برومو فينوكسي) أسيتونيتريل 2-(3-bromophenoxy)acetonitrile (١٢٧ مجم؛ تجاري) وحمض 3-فورميل فينيل بورونيك (٤٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على 2-((3'-فورميل-[1، 1'-باي فينيل]-3-يل) أوكسي) أسيتونيتريل. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (١٦ مجم؛ ٣٢% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 500.1 [M+H+]؛

tR = ١,٣٠ دقيقة.

المثال ٦٦: 3'-({2-[(S)-2-أوكسو-3-(3-أوكسو-3،4-داي هيدرو-2H-بيريدو [3،2-b][1،4] أوكسازين-6-يل)-أوكسازوليدين-5-يل]-إيثيل أمينو}-ميثيل)-باي فينيل-4-كربونيتريل 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير Z (٣٣ مجم) و٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٤- كربونيتريل (٢٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (١,٣ مجم؛ ٣% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 470.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٠ دقيقة.

المثال ٦٧: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٤- هيدروكسي - بيوتوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(4-hydroxy-butoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Al (٩,٤ مجم) والمركب من التحضير Z (٨,٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣ مجم؛ ٢١% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.22-7.42 (overlapped m, 4H), 7.08-7.20 (m, 2H), 6.82-6.91 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.15-4.27 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79-2.93 (m, 2H), 1.60-2.12 (m, 6H).

MS1 (ESI, m/z): 533.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٦٨: إستر إيثيل لحمض [٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل

أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتيك -3-oxo)-2-oxo-(S)-2}]-'3[
3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-
:ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetic acid ethyl ester

بدءً من إيثيل ٢-(٣- برومو فينوكسي)أسيتات ethyl 2-(3-bromophenoxy)acetate (١٠٤ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٣٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على إيثيل ٢-((٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٣- يل) أوكسي)أسيتات 2-((3'-formyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)acetate ethyl. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة الترشيح فوق إيثيل كبريتيد سيليكا لحمض سكسينيك (٦٠-٢٠٠ ميكرو متر، A٦٠، ٠,٦ مللي مول/ جم؛ Phosphonics STMA)، على هيئة مسحوق بلا لون (٣ مجم؛ ٤% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 547.0 [M+H+]؛

tR = ١,١٢ دقيقة.

المثال ٦٩: ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((rs١، R٣، S٤)-٣، ٤-داي هيدروكسي - سيكلو بنتيل ميثوكسي)- بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(1rs,3R,4S))-6]-2}-3-[6-(S)-5-6-
3,4-dihydroxy-cyclopentylmethoxy)-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-
:oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one

بدءً من المركب من التحضير AJ (١٠٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٩١ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على الأمين المقابل بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١). تم تفاعل الأخير مرة أخرى باستخدام HCl (٢٥% في الماء، ٢ مل) للحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (١٩ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 576.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٢ دقيقة.

المثال ٧٠: ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- إيثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(3'-ethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Z (٢٢ مجم) و٣'- إيثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣-كربوكسالدهيد 3'-ethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxaldehyde (١٨ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٥,٦ مجم؛ ١٤% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 489.0 [M+H+]؛

tR = ١,٤٥ دقيقة.

المثال ٧١: ١-['٣-({٢-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي ميثيل]- سيكلو بيوتان كربونيتريل -3)-3-oxo-2-(S)]-2}-'3]-1-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxymethyl]-cyclobutanecarbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والمركب من التحضير AK (٢٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٧ مجم؛ ١٦% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 554.1 [M+H+]؛

tR = ١,٤٧ دقيقة.

المثال ٧٢: ٦-[(R)-٥-(٢-{[٥-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5-(R)]-6-(2-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one:

بدءً من ٥-(٣- ميثوكسي فينيل)-٣- بيريدين كربوكسالدهيد -5-(3-methoxyphenyl)-3-pyridinecarboxaldehyde (٧٠ مجم؛ تجاري) و(R)-٥-(٢- أمينو إيثيل)-٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [b][١، ٤] ثيازين -٦- يل) أوكسازوليدين -٢- أون -5-(R)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-2-one (٧٧ مجم؛ محضرة وفقاً لبراءة الاختراع الدولية رقم ١٠٤١٤٧/٢٠٠٩) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (١٩ مجم؛ ١٢% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.76 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.31 (br. s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.33-7.42 (m, 2H); 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.07-7.12 (m, 1H); 6.86-6.97 (m, 2H); 4.71-4.86 (m, 1H); 3.99-4.07 (m, 1H); 3.97 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.62-3.72 (m, 1H); 3.37 (s, 2H); 2.90-3.04 (m, 2H); 1.92-2.19 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 491.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

المثال ٧٣: ٣-[٣-((٢-(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-٣-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من ٣- برومو بيريدين -٢- كربونيتريل 3-bromopyridine-2-carbonitrile (١١٠ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك 3-formylphenylboronic acid (٤٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣-(٣- فورميل فينيل) بيكولينو نيتريل 3-(3-formylphenyl)picolinonitrile. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٥ مجم؛ ١٠% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 471.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٠ دقيقة.

المثال ٧٤: ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(6-methoxy-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-2-[2-{5-6-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AV (٢٠ مجم) والمركب من التحضير AX (٢٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٦ مجم؛ ١٤% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.48 (br. s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.90 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H); 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.28-7.34 (m, 2H); 6.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 6.82-6.86 (m, 1H); 4.68 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 2.90-2.96 (m, 2H); 2.84-2.90 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 491.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٧٥: ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربونيتريل 3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile:

بدءً من ٤- برومو -٢- ميثوكسي بنزو نيتريل 4-bromo-2-methoxybenzonitrile ، (١٢٧ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٤٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣'- فورميل -٣- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]- ٤- كربونيتريل 3'-formyl-3-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٩ مجم؛ ١٩% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 500.1 [M+H+]؛

tR = ١,٣٠ دقيقة.

المثال ٧٦: ٦- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 6-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من ٣- برومو -٤- ميثوكسي بنزو نيتريل (٦٤ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣'- فورميل -٦- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربونيتريل 3'-formyl-6-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم)

والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 500.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٨١ دقيقة.

المثال ٧٧: إستر ميثيل لحمض ٣'-({٢-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربوكسيلي 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carboxylic acid methyl ester:

بدءً من ميثيل ٣- برومو بنزوات methyl 3-bromobenzoate (٦٤ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٩٠ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ميثيل ٣'- فورميل -[١، ١'- باي فينيل]-٣-كربوكسيلات methyl 3'-formyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylate. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٣٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٤)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤ مجم؛ ٧% حصيلة).

MS5 (ESI, m/z): 503.2 [M+H+]؛

tR = ٠,٨٣ دقيقة.

المثال ٧٨: N- ميثيل -٢-[٣'-({٢-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتاميد N-methyl-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetamide:

بدءً من المركب من التحضير AN (٨١ مجم) والمركب من التحضير Z (٦٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (٦٣ مجم؛ ٥٦% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.47 (br. s, 1H); 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.46-7.54 (m, 1H); 7.28-7.44 (m, 3H); 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.11 (s, 1H); 6.94 (br. s, 1H); 6.81-6.89 (m, 1H); 4.61-4.77 (m, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.50 (s, 2H); 4.08-4.22 (m, 1H); 3.99 (s, 2H); 3.67-3.82 (m, 1H); 2.94-3.12 (m, 2H); 2.87 (m, 3H); 1.97-2.21 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 532.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٧٩: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AO (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٥٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون قرنفلي باهت (٢٨ مجم؛ ٣١% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.92-7.98 (m, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.46-7.52 (m, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.77-4.86 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.26 (m, 1H); 4.08 (s, 3H); 3.86 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.67-2.73 (m, 2H); 1.89-2.02 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

المثال ٨٠: ٦-[٣-({٢-[(S)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدازين -٤- كربونيتريل 6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-4-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AP (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٥٦ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٤١ مجم؛ ٤٥% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 9.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.10 (dt, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H); 7.54-7.62 (m, 2H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.75-4.89 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.18-4.27 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.1 Hz, 1H); 2.66-2.78 (m, 2H); 1.87-2.03 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 472.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٨ دقيقة.

المثال ٨١: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-(S))-6-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (١٥ مجم) والمركب من التحضير AQ (١٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (٩ مجم؛ ٢٧% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.75 (s, 1H); 8.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.19 (s, 2H); 8.01-8.09 (m, 1H); 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.93-6.97 (m, 1H); 4.75-4.84 (m, 1H); 4.54 (s, 2H); 4.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.88 (s, 2H); 3.71 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 1H); 2.67-2.80 (m, 2H); 1.87-2.02 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 476.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٦ دقيقة.

المثال ٨٢: ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير A (١٥ مجم) والمركب من التحضير AQ (٢٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلا لون (٩ مجم؛ ٢٧% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.75 (br. s, 1H); 8.21-8.24 (m, 1H); 8.15-8.18 (m, 1H); 8.02-8.06 (m, 1H); 7.82-7.86 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.64-7.71 (m, 2H); 7.41-7.51 (m, 2H); 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.92-6.96 (m, 1H); 4.74-4.83 (m, 1H); 4.54 (s, 2H); 4.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.67-3.73 (m, 1H); 2.70-2.82 (m, 2H); 1.89-2.04 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 469.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٦ دقيقة.

المثال ٨٣: ٦-(٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (٧ مجم) والمركب من التحضير AY (٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٦ مجم؛ ٣٧% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.36 (br. s, 1H); 8.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.02-8.09 (m, 1H); 7.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 7.56-7.62 (m, 1H); 7.49-7.56 (m, 3H); 7.25 (s, 1H); 4.67 (s, 2H); 4.00 (s, 3H); 3.91 (s, 2H); 2.78-2.91 (m, 2H); 2.66-2.76 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 475.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٨ دقيقة.

المثال ٨٤: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥- إيثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(5-ethoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٣- برومو -٥- إيثوكسي بيريدين 3-bromo-5-ethoxypyridine (١٢١ مجم؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٤٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للمثال ٥٣، الخطوة i.٥٣، تم الحصول على ٣-(٥- إيثوكسي بيريدين -٣- يل) بنزالدهيد -5)-3-ethoxypyridin-3-yl)benzaldehyde. باستخدام الأخير والمركب من التحضير Z (٢٨

مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٨ مجم؛ ١٧% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 490.1 [M+H+]؛

tR = ١,٢٢ دقيقة.

المثال ٨٥: ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين - ٣- أون -6-(5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AV (٧,٥ مجم) والمركب من التحضير AY (٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٦,٥ مجم؛ ٤١% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 8.18 (br. s, 1H); 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.28 (s, 1H); 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.89-3.02 (m, 2H); 2.73-2.84 (m, 2H).MS1 (ESI, m/z): 490.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ٨٦: ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile:

بدءً من ٢- برومو -٦- ميثوكسي بنزو نيتريل 2-bromo-6-methoxybenzonitrile ، (٥٣ مجم؛ ١٢٤٥٦٤٧-٥٠-٠؛ تجاري) وحمض ٣- فورميل فينيل بورونيك (٧٥ مجم؛ تجاري) والتقدم بصورة مناظرة للتحضير A، تم الحصول على ٣'- فورميل -٣- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٢- كربونيتريل 3'-formyl-3-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile، حيث تم تنقيته بالترشيح فوق Si- كربونات يلي ذلك الترشيح فوق خراطيش ألومينا. باستخدام المادة المنقّاة (١٩ مجم) والمركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٥)، على هيئة مسحوق بلا لون (٤ مجم؛ ٩% حصيلة).

MS6 (ESI, m/z): 500.0 [M+H+]؛

tR = ١,٢٥ دقيقة.

المثال ٨٧: ٦-((S))-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٤- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S))-5-{2-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AS (١٧ مجم) والمركب من التحضير Z (٢٣ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلون أبيض (٧ مجم؛ ١٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.19 (br. s, 1H); 8.59 (dd, J = 0.5, 4.9 Hz, 1H); 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H); 7.99 (dd, J = 0.7, 7.4 Hz, 1H); 7.84 (dd, J = 7.5, 8.1 Hz, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.39-7.43 (overlapped m, 1H); 6.87 (dd, J = 0.7, 8.2 Hz, 1H); 4.79-4.88 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.85 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.3, 10.1 Hz, 1H); 2.60-2.71 (m, 2H); 1.86-2.06 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

المثال ٨٨: ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3)-3-oxo-2-(S)]-2}-3-hydroxy-6-[2- oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]- :ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile

بدءً من المركب من التحضير AT (١٥ مجم) والمركب من التحضير AQ (١٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (١٥ مجم؛ ٤٩% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.74 (s, 1H); 8.45 (dd, J = 0.8, 8.2 Hz, 1H); 8.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.96 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H); 7.78 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 7.25 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H); 6.93-6.97 (m, 1H); 6.88-6.93 (m, 2H); 4.69-4.81 (m, 1H); 4.54 (s, 2H); 4.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H); 3.99 (s, 2H); 3.69 (dd, J = 7.2, 8.7 Hz, 1H); 2.67-2.81 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٨٩: ٦-((S))-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-3-hydroxy-4-[2-{(S))-5-6- benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2- :b][1,4]oxazin-3-one

بدءً من المركب من التحضير AU (٣٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٣٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر فاتح (٢٧ مجم؛ ٤٢% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 8.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.38-7.46 (m, 2H); 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.75-4.89 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.17-4.29 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.75 (dd, J = 7.1, 10.1 Hz, 1H); 2.68-2.83 (m, 2H); 1.92-2.05 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 493.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

المثال ٩٠: ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون

6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AV (١٥ مجم) والمركب من التحضير AQ (١٧ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلا لون (١١ مجم؛ ٣٦% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.50 (br. s, 1H); 7.79-7.83 (m, 1H); 7.73-7.79 (m, 1H); 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.39-7.44 (m, 1H); 7.31-7.34 (m, 1H); 6.87-6.99 (m, 3H); 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 4.82-4.90 (m, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.10-4.22 (m, 2H); 4.03-4.10 (overlapped m, 1H); 4.05 (s, 3H); 3.68-3.75 (m, 1H); 3.02-3.17 (m, 2H); 2.26-2.41 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 491.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٩١: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[3-(6-methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير Q (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٥٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (٤٦ مجم؛ ٥٢% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.21 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.01-8.07 (m, 1H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.47-7.53 (m, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.77-4.87 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.89 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.66-2.79 (m, 2H); 1.90-2.04 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

المثال ٩٢: ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -6-[2-hydroxy-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AT (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٥٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون أصفر فاتح (٥٦ مجم؛ ٦٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 8.46 (dd, J = 0.7, 8.3 Hz, 1H); 8.18 (br. s, 1H); 8.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.98 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H); 7.83 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.29 (dd, J = 1.3, 7.4 Hz, 1H); 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.73-4.82 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 1H); 4.02 (d, J = 1.8 Hz, 2H); 3.74 (dd, J = 7.2, 10.1 Hz, 1H); 2.70-2.83 (m, 2H); 1.94-2.04 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٥ دقيقة.

المثال ٩٣: ٦-((S))-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AV (٤٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٤٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مسحوق بلون بيج (٤١ مجم؛ ٥٠% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.21 (br. s, 1H); 8.23 (br. s, 1H); 7.96 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H); 7.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.35-7.40 (m, 1H); 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 4.74-4.85 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.18-4.28 (m, 1H); 3.98 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.76 (dd, J = 7.1, 10.1 Hz, 1H); 2.77-2.92 (m, 2H); 1.96-2.10 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 492.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ٩٤: ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -oxo-2-(S)-2]-{3-hydroxy-2-[6-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AT (١٥ مجم) والمركب من التحضير AW (١٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلون أصفر فاتح (١٢ مجم؛ ٣٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.87 (br. s, 1H); 8.40-8.50 (m, 1H); 8.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.92-7.98 (m, 1H); 7.75-7.82 (m, 2H); 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.69-4.87 (m, 1H); 4.18-4.30 (m, 1H); 3.98 (s, 2H); 3.74 (dd, J = 7.2, 10.2 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.71 (d, J = 5.0 Hz, 2H); 1.98 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 503.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ٩٥: ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -(6-methoxy-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-2-[2-{5-((S)-6-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AV (١٥ مجم) والمركب من التحضير AW (١٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلا لون (٩ مجم؛ ٢٩% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.87 (br. s, 1H); 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H); 7.75-7.82 (m, 2H); 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 6.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 4.77-4.86 (m, 1H); 4.19-4.27 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.2 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.68 (m, 2H); 1.95 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 508.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٧١ دقيقة.

المثال ٩٦: ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل 6-[2-hydroxy-3-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير AT (١٨ مجم) والمركب من التحضير AY (٢٥ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مسحوق بلون أصفر (١٨ مجم؛ ٤٩% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.30 (br. s, 1H); 8.34 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 1H); 7.88-7.96 (m, 2H); 7.77 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H); 7.55-7.60 (m, 1H); 7.50-7.55 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.22 (dd, J = 1.6, 7.3 Hz, 1H); 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 2.77-2.84 (m, 2H); 2.68-2.75 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 485.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

المثال ٩٧: ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (١٨ مجم) والمركب من التحضير AZ (٣٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة رغوية بلون أصفر (١٤ مجم؛ ٣٥% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.21 (br. s, 1H); 8.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.16 (s, 1 H); 7.99-8.06 (m, 1H); 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.47-7.53 (m, 2H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.76-4.86 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.17-4.26 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 3.76 (dd, J = 7.3, 10.0 Hz, 1H); 2.58-2.73 (m, 2H); 1.83-2.02 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٧ دقيقة.

المثال ٩٨: ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (١٨ مجم) والمركب من التحضير BA (٢٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة رغوية بلون أصفر فاتح (٢٦ مجم؛ ٦٣% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.88 (br. s, 1H); 8.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.99-8.07 (m, 1H); 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.47-7.54 (m, 2H); 4.79-4.89 (m, 1H); 4.19-4.29 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 3.77 (dd, J = 7.2, 10.2 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.60-2.73 (m, 2H); 1.86-2.01 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 493.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

المثال ٩٩: ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (١٥ مجم) والمركب من التحضير AW (٢١ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة رغوية بلون أصفر (١٦ مجم؛ ٤٦% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.88 (br. s, 1H); 8.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.03-8.12 (m, 1H); 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.50-7.59 (m, 2H); 4.78-4.91 (m, 1H); 4.19-4.30 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 3.77 (dd, J = 7.1, 10.3 Hz, 1H); 3.54 (s, 2H); 2.70-2.88 (m, 2H); 1.93-2.07 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 493.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٩ دقيقة.

المثال ١٠٠: ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile:

بدءً من المركب من التحضير A (١٥ مجم) والمركب من التحضير AW (٢١ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلا لون (١٤ مجم؛ ٤٠% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 10.88 (br. s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.76-7.82 (m, 2H); 7.63-7.73 (m, 3H); 7.40-7.53 (m, 2H); 4.78-4.89 (m, 1H); 4.19-4.29 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.77 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.68-2.89 (m, 2H); 1.91-2.09 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 486.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ١٠١: ٦-((S)-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-((S)-5-{2-[4-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AC (٧٧ مجم) والمركب من التحضير Z (٩٤ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة زيت بلون أصفر (٧٢ مجم؛ ٤٣% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 14.39 (br. s, 1H); 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.27 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H); 7.03 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H); 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 4.75-4.86 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.18-4.26 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 3.69 (s, 2H); 2.57-2.69 (m, 2H); 1.82-1.99 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 492.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٣ دقيقة.

المثال ١٠٢: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٢-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريميدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AM (٢٩ مجم) والمركب من التحضير Z (٤٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (٢٩ مجم؛ ٤٤% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 7.99-8.06 (m, 1H); 7.93-7.98 (m, 1H); 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 7.41-7.48 (m, 2H); 7.10 (ddd, J = 0.8, 2.7, 8.2 Hz, 1H); 4.79-4.91 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.18-4.29 (m, 1H); 3.90 (s, 2H);

3.85 (s, 3H); 3.78 (dd, J = 7.3, 10.0 Hz, 1H); 2.68-2.80 (m, 2H); 1.89-2.06 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٤ دقيقة.

المثال ١٠٣: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٥-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-٤H- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-[(S)-5-(2-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

تم تقليب معلق من المركب من التحضير AD (١٩ مجم) والمركب من التحضير Z (٢٦ مجم) في MeOH (١ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة NaBH4 (٦ مجم) بعد ذلك وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. تمت إضافة الماء وتم ترشيح الخليط. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض والتقسيم بين ماء وEA. تم فصل الطبقات وتم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام EA. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق MgSO4، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، تم الحصول على مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون زغبي فاتح (٤,٥ مجم؛ ١١% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 9.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.48-7.50 (m, 2H); 7.45-7.47 (m, 1H); 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.09-7.14 (m, 1H); 4.77-4.88 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.16-4.28 (m, 1H); 4.07 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.76 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.65-2.76 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

المثال ١٠٤: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيرازين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AE (٣٤ مجم) والمركب من التحضير Z (٤٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة صلبة بلون بني فاتح (٢٥ مجم؛ ٣٣% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 9.13 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 7.72-7.76 (m, 1H); 7.70 (dd, J = 1.8, 2.5 Hz, 1H); 7.57-7.61 (m, 1H); 7.45-7.48 (m, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.08 (ddd, J = 0.8, 2.6, 8.2 Hz, 1H); 4.78-4.89 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 1H); 3.95 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.77 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.67-2.81 (m, 2H); 1.89-2.03 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 477.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٣ دقيقة.

المثال ١٠٥: ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AH (٢١ مجم) والمركب من التحضير Z (٣١ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري

(الطريقة ٦) و CC by (DCM-MeOH)، على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح (٣٥ مجم؛ ٤٤% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.20 (br. s, 1H); 9.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.69-7.75 (m, 2H); 7.57-7.62 (m, 1H); 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.11 (ddd, J = 1.1, 2.4, 8.3 Hz, 1H); 4.79-4.88 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.19-4.27 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.83-3.86 (overlapped m, 2H); 3.77 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H); 2.60-2.74 (m, 2H); 1.88-1.98 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 476.9 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٠ دقيقة.

المثال ١٠٦: ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(2-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-{2-[2-((S)-5-6-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AL (٩٠ مجم) والمركب من التحضير Z (٧٨ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على الأمين O-بنزيل المحمي المقابل. تمت إذابة الأخير في MeOH (٣,٦ مل) ووضعه في وجود Pd/C (٥%، ٣٠ مجم) تحت جو H2 لمدة ٦ ساعات. تمت إزالة المحفزات بالترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح إلى الجفاف. بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، تم الحصول على المركب المطلوب على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح (٤٠ مجم؛ ٢٩% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.19 (br. s, 1H); 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.96 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.35 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz,

1H); 7.03 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H); 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.74-4.87 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.17-4.30 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.71-3.80 (m, 3H); 2.61-2.76 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 492.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٧ دقيقة.

المثال ١٠٧: ٦-(٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-(5-{2-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من ٣'- ميثوكسي -[١، ١'- باي فينيل]-٣- كربوكسالدهيد (٧,٥ مجم؛ تجاري) والمركب من التحضير AX (١٠ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٢)، على هيئة مسحوق بلون بيج (٣,٥ مجم؛ ٢١% حصيلة).

1H NMR (CDCl3) δ: 8.18 (br. s, 1H); 7.53-7.58 (m, 1H); 7.45-7.53 (m, 2H); 7.27-7.43 (m, 4H); 7.11-7.18 (m, 1H); 7.06-7.11 (m, 1H); 6.83-6.93 (m, 1H); 4.65 (s, 2H); 3.93 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.07-3.18 (m, 2H); 2.89-3.00 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 474.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٩ دقيقة.

المثال ١٠٨: ٦-(٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-(5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one:

بدءً من المركب من التحضير AR (١٥ مجم) والمركب من التحضير AX (١٩ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ١)، على هيئة مادة رغوية بلون أصفر (٧ مجم؛ ٢١% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.49 (br. s, 1H); 8.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.17 (s, 2H); 8.01-8.07 (m, 1H); 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.48-7.55 (m, 2H); 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 4.01 (s, 3H); 3.90 (s, 2H); 2.90-2.97 (m, 2H); 2.83-2.90 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 476.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٦ دقيقة.

المثال ١٠٩: (S)-٦-(٥-(٢-((٤- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون (S)-6-(5-(2-((4-hydroxy-3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one:

بدءً من المركب من التحضير BB (١١١ مجم) والمركب من التحضير Z (٩٧ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على الأمين المقابل على هيئة مادة خام. تمت إذابة الأخير في MeOH (٤,٤ مل) ووضعه في وجود Pd/C (٥%؛ ٣٧ مجم) تحت جو H2 جوي لمدة ٤٨ ساعة. تمت إزالة المحفز بالترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح إلى الجفاف. تمت إعادة إذابة المادة المتبقية في THF (٤,٤ مل) والمعالجة باستخدام Pd/C (٥%، ٣٧ مجم) تحت ضغط H2 جوي لمدة ١٦ ساعة. تمت إزالة المحفز بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، تم الحصول على المركب المطلوب على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (١٤ مجم؛ ٨% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 12.80 (s, 1H); 11.18 (br. s, 1H); 7.86-7.94 (m, 2H); 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.43 (d,

J = 8.7 Hz, 1H); 7.26 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H); 6.87 (dd, J = 3.6, 8.3 Hz, 2H); 4.75-4.89 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.16-4.27 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 3.75 (dd, J = 7.3, 10.0 Hz, 1H); 3.68 (s, 2H); 2.57-2.67 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 492.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٦٨ دقيقة.

المثال ١١٠: (S)-٦-(٥-(٢-(((٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٣- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون (S)-6-(5-(2-(((5-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one:

بدءً من المركب من التحضير BC (٣٣ مجم) والمركب من التحضير Z (٤٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٦)، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (١٨ مجم؛ ٢٥% حصيلة).

1H NMR (d6-DMSO) δ: 11.19 (br s., 1H); 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 9.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 8.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.75-4.90 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.18-4.29 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.85 (s, 2H); 3.77 (dd, J = 7.3, 10.0 Hz, 1H); 2.61-2.77 (m, 2H); 1.82-2.05 (m, 2H).

MS1 (ESI, m/z): 478.1 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٤ دقيقة.

المثال ١١١: (S)-٦-(٥-(٢-(((٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٢- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون -(S)-6-(5-(2-(((4-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one:

بدءً من المركب من التحضير BD (١٦ مجم) والمركب من التحضير Z (٢٢ مجم) والتقدم بصورة مناظرة لإجراء المثال ١، تم الحصول على مركب العنوان، بعد التنقية بواسطة HPLC تحضيري (الطريقة ٧)، على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (٢٤ مجم؛ ٦٧% حصيلة).

MS1 (ESI, m/z): 478.0 [M+H+]؛

tR = ٠,٥٥ دقيقة.

الخصائص الدوائية Pharmacological properties المركبات الخاص بالاختراع

تجارب في المعمل In vitro assays

أدنى تركيزات تثبيط minimal inhibitory concentrations النمو البكتيري Bacterial growth:

تم تحديد أدنى تركيزات تثبيت (MICs؛ مجم/ لتر) في Mueller–Hinton Broth معدّل الكاتيون بواسطة طريقة تخفيف دقيق بإتباع الوصف المعطى في "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006).

تم اختبار كل المركبات النموذجية ضد بكتريا جرام موجبة وجرام سالبة متعددة.

تم اختبار كل المركبات النموذجية ضد بكتريا جرام موجبة وجرام سالبة متعددة. تم تقديم نتائج الاختبار المضاد للبكتريا النمطي في الجدول ١ في هذه الوثيقة فيما بعد (MICs في مجم/ لتر).

تكون Staphylococcus aureus A798، Enterococcus faecium A949 و Acinetobacter baumannii T6474 عبارة عن سلالات متعددة المقاومة (بالتحديد مقاومة للكينولون)، في حين تكون Moraxella catarrhalis A894 عبارة عن سلالة حساسة للكينولون وتكون Staphylococcus aureus ATCC29213 عبارة عن سلالة حساسة للميثيسيلين

٥ وحساسة للكينولون.

الجدول ١

رقم المثال	MIC لـ S. aureus ATCC29213	MIC لـ S. aureus A798	MIC لـ E. faecium A949	MIC لـ M. catarrhalis A894	MIC لـ A. baumannii T6474
١	٠,٢٥	٠,٢٥	٢	٠,٠٣١	٠,٥
٢	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٣	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٤	٠,٢٥	٠,٢٥	٤	٠,٠٣١	٠,٥
٥	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٦	١	١	٤	٠,٠٦٣	٤
٧	٠,٥	٠,٥	٤	٠,٠٦٣	١
٨	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٩	٠,٠٣١	٠,٠٣١	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
١٠	٠,٥	٠,٥	٨	≥ ٠,٠١٦	٠,٥

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
١١	١	١	٨	٠,١٢٥	٢
١٢	٠,٥	٠,٥	٢	٠,٠٦٣	٢
١٣	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١٤	٠,١٢٥	٠,١٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
١٥	٠,٠٦٣	٠,٠٣١	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١٦	٠,٥	٠,٥	٢	٠,٠٦٣	١
١٧	٠,٠٦٣	٠,١٢٥	١	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١٨	٠,٢٥	٠,٢٥	٤	٠,٠٣١	٠,٢٥
١٩	١	١	< ٨	٠,١٢٥	١
٢٠	٠,١٢٥	٠,٢٥	١	٠,٠٦٣	٠,٥
٢١	٠,١٢٥	٠,١٢٥	١	٠,٠٣١	٠,٢٥
٢٢	٠,٢٥	٠,٥	٢	٠,٠٦٣	١
٢٣	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٢٤	٠,٥	٠,٥	٤	٠,٠٦٣	١
٢٥	٠,٠٣١	٠,٠٣١	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
٢٦	٠,٥	٠,٢٥	٤	٠,٠٦٣	٢
٢٧	٠,٠٦٣	٠,٠٣١	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٢٨	٠,٢٥	٠,٢٥	٤	٠,٠٦٣	١
٢٩	١	٢	٨	٠,٠٦٣	٢
٣٠	٠,١٢٥	٠,١٢٥	٤	٠,٠٣١	٠,٢٥
٣١	٠,٢٥	٠,٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٣٢	٠,١٢٥	٠,١٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٣٣	٠,١٢٥	٠,٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٣٤	٠,١٢٥	٠,١٢٥	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٣٥	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٣٦	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٣٧	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٣٨	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٣٩	١	١	٤	٠,١٢٥	٢
٤٠	٠,١٢٥	٠,١٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
٤١	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٤٢	٠,٠٦٣	٠,١٢٥	١	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٤٣	٠,١٢٥	٠,٠٦٣	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٤٤	٠,٢٥	٠,١٢٥	٨	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٤٥	٢	٤	< ٨	٠,١٢٥	٢
٤٦	٠,٥	٠,٥	٢	٠,٠٣١	٠,٢٥
٤٧	٤	٤	< ٨	٢٥.	٨
٤٨	٤	٤	١٦	٠,١٢٥	١٦
٤٩	١	٢	٨	٠,٠٣١	٠,٥
٥٠	٤	٢	٨	٠,٥	<٨
٥١	٠,٥	١	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٥٢	٠,٥	١	٤	٠,٠٣١	٢
٥٣	٢	١	١٦	٠,١٢٥	٤
٥٤	٢	٢	١٦	٠,١٢٥	٨
٥٥	٢	٢	<٨	٠,٠٣١	١

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
٥٦	٠,٥	٢	٤	≥ ٠,٠١٦	١
٥٧	٢	١	٨	٠,٢٥	٢
٥٨	٢	١	٨	٠,١٢٥	٨
٥٩	٢	٤	<٨	٠,١٢٥	٢
٦٠	٢	٤	<٨	٠,٠٦٣	١
٦١	٠,٢٥	٠,٥	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٦٢	١	٢	١٦	≥ ٠,٠٦٣	١
٦٣	١	١	١٦	≥ ٠,٠٦٣	٠,٥
٦٤	١	٢	١٦	≥ ٠,٠٦٣	١٦
٦٥	١	١	١٦	≥ ٠,٠٦٣	٢
٦٦	١	٢	١٦	≥ ٠,٠٦٣	٢
٦٧	١	٠,٥	٨	٠,٠٦٣	٢
٦٨	١	١	<٨	٠,١٢٥	٨
٦٩	١	٠,٢٥	٨	٠,٠٦٣	١
٧٠	١	٠,٥	٨	٠,٠٦٣	٢

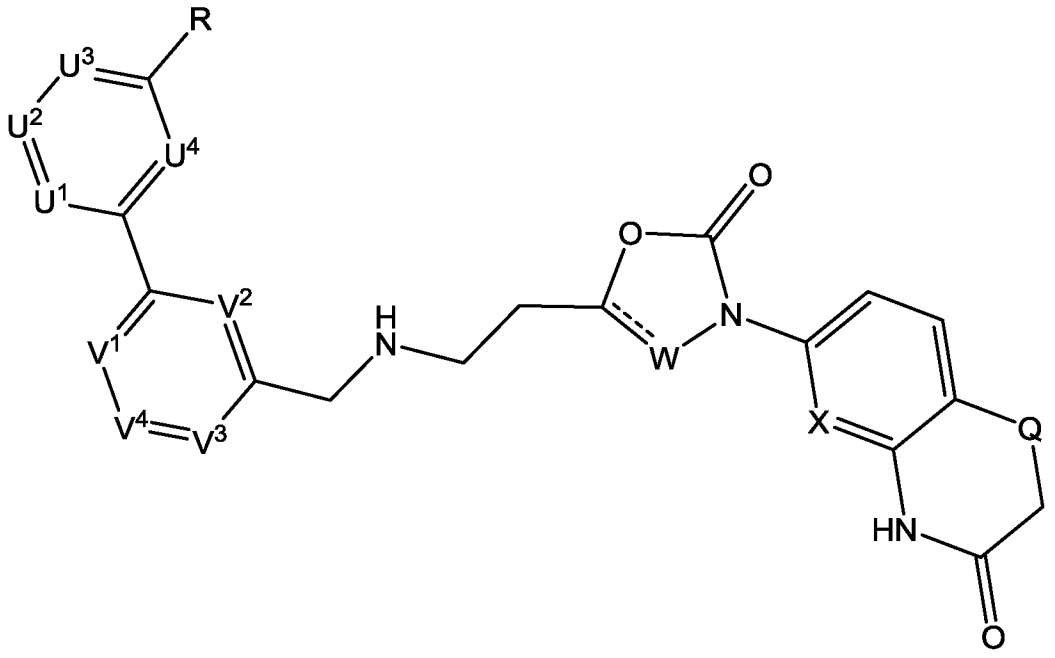
رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
٧١	١	١	٨	٠,٢٥	٨<
٧٢	٠,٥	١	٤	٠,٠٦٣	١
٧٣	٠,٥	٢	١٦	٠,٠٦٣ ≥	١
٧٤	٠,١٢٥	٠,٠٦٣	٠,٥	٠,٠١٦ ≥	٠,٢٥
٧٥	٠,٥	٠,٥	٨	٠,٠٦٣ ≥	١
٧٦	٠,٥	١	٨	٠,٠٦٣ ≥	٢
٧٧	٠,٥	٠,٢٥	٤	٠,٠٦٣ ≥	٢
٧٨	٠,٥	١	٨	٠,٠٣١	١
٧٩	٠,٥	٠,٥	٨	٠,٠٦٣	٠,٥
٨٠	٠,٥	٠,٥	٨<	٠,٠٣١	٠,٢٥
٨١	٠,٥	١	٨<	٠,٠٦٣	١
٨٢	٠,٥	٠,٥	٤	٠,٠١٦ ≥	٠,٥
٨٣	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	٢	٠,٠١٦ ≥	٠,٠٦٣
٨٤	٠,٢٥	٠,١٢٥	٨	٠,٠٦٣ ≥	٠,٥
٨٥	٠,٠١٦ ≥	٠,٠١٦ ≥	٠,٥	٠,٠١٦ ≥	٠,١٢٥

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
٨٦	٠,١٢٥	٠,٥	٤	≥ ٠,٠١٦	٨
٨٧	٠,١٢٥	٠,٠٦٣	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٨٨	٠,١٢٥	٠,٢٥	٤	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥
٨٩	٠,٠٦٣	٠,٠٦٣	٨	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٩٠	٠,٠٦٣	٠,٠٣١	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٥
٩١	٠,٠٣١	٠,٠٣١	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٩٢	٠,٠٣١	≥ ٠,٠١٦	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٩٣	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,٢٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٩٤	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٣١
٩٥	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥	≥ ٠,٠١٦	٠,٠٦٣
٩٦	٠,٠٣١	٠,٠٣١	١	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
٩٧	٠,٢٥	٠,٢٥	٨	٠,٠٣١	٠,٢٥
٩٨	٠,٢٥	٠,١٢٥	٤	٠,٠٣١	٠,٢٥
٩٩	٠,٠٣١	٠,٠٣١	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١٠٠	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٠,٥	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥

رقم المثال	MIC لـــــــ S. aureus ATCC29213	MIC لـــــــ S. aureus A798	MIC لـــــــ E. faecium A949	MIC لـــــــ M. catarrhalis A894	MIC لـــــــ A. baumannii T6474
١٠١	≥ ٠,٠١٦	≥ ٠,٠١٦	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١٠٢	٠,٢٥	١	٤	٠,٠٦٣	١
١٠٣	٠,٢٥	١	٢	٠,٠٦٣	٠,٥
١٠٤	٠,٢٥	٠,٢٥	٢	٠,٠٣١	٠,٥
١٠٥	٤	٨	٨<	٠,٢٥	٤
١٠٦	٠,١٢٥	٠,١٢٥	٢	≥ ٠,٠١٦	١
١٠٧	٤	٨	٨	٠,٠٦٣	٢
١٠٨	٢	٤	٨<	٠,١٢٥	١
١٠٩	٠,٠٣١	٠,٠٣١	٢	≥ ٠,٠١٦	٠,١٢٥
١١٠	٤	٤	٨ <	٠,١٢٥	٢
١١١	٠,٢٥	٠,٥	٨	٠,٠٣١	٠,٢٥
Cipro	٠,٥	٣٢ <	٨ <	≥ ٠,٠١٦	٣٢ <

عناصر الحماية

١-مركب بالصيغة I



I

حيث

R تمثل H، سيانو cyano، (C_1-C_3) ألكوكسي alkoxy(C_1-C_3)، سيانو ميثوكسي cyanomethoxy، (C_3-C_6) سيكلو ألكيل ميثوكسي cycloalkylmethoxy(C_3-C_6)، هيدروكسي (C_2-C_4) ألكوكسي hydroxy(C_2-C_4)alkoxy، (C_1-C_3) ألكوكسي -(C_2-C_3) ألكوكسي alkoxy(C_2-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)، (C_1-C_4) ألكوكسي كربونيل -(C_1-C_4)alkoxycarbonyl، ٢-إيثوكسي -٢- أوكسو إيثوكسي 2-ethoxy-2-oxoethoxy، ٢-(ميثيل أمينو)-٢- أوكسو إيثوكسي 2-(methylamino)-2-oxoethoxy، (١- سيانو سيكلو بيوتيل) ميثوكسي (1-cyanocyclobutyl)methoxy)، ٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل 3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl أو (٣، ٤-داي هيدروكسي سيكلو بنتيل) ميثوكسي (3,4-dihydroxycyclopentyl)methoxy؛

U^1 تمثل N أو CR^1، U^2 تمثل N أو CR^2، U^3 تمثل N أو CR^3 وU^4 تمثل N أو CR^4، يكون من المفهوم أن على الأكثر ثلاثة من U^1، U^2، U^3 وU^4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

V^1 تمثل N أو CR^5، V2 تمثل N أو CR^6، V^3 تمثل N أو CR^7 وV^4 تمثل N أو CH، يمكن أن يكون من المفهوم أن على الأكثر اثنين من V^1، V^2، V^3 وV^4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

R^1 تمثل H، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy أو (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy ؛

R^2 تمثل H، هيدروكسي hydroxy أو (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy؛

R^3 تمثل H، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy، (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy أو كربوكساميدو carboxamido؛

R^4 تمثل H، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy أو (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C3)alkoxy؛

R5 تمثل H، هيدروكسي hydroxy أو هالوجين halogen؛

R6 تمثل H، هيدروكسي hydroxy أو هالوجين halogen؛

R7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة bond أو يكون غائباً؛

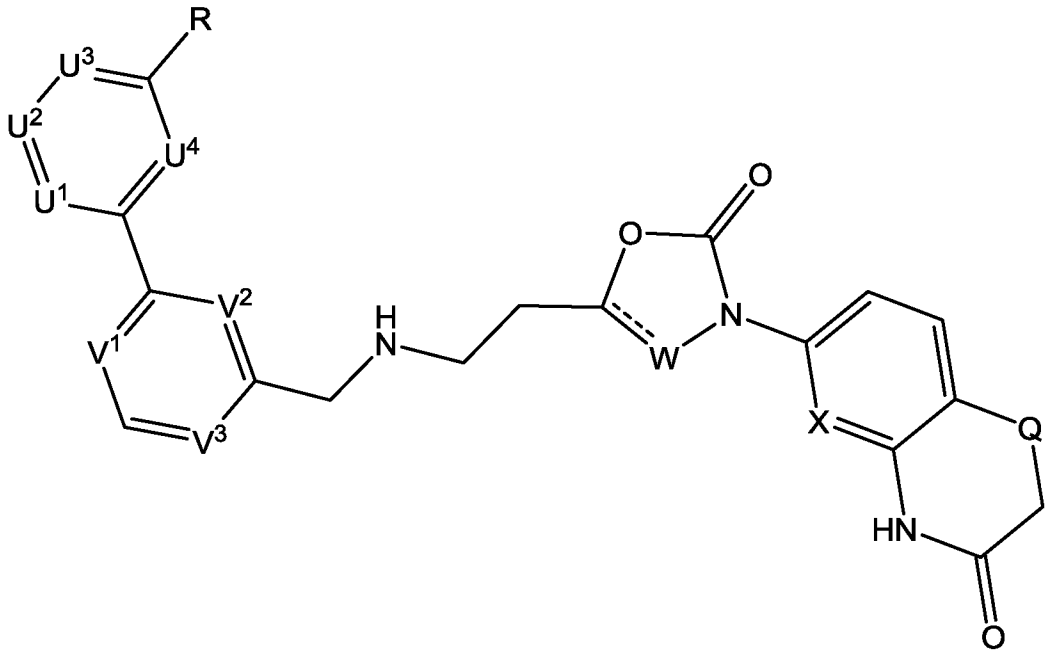
W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة bond، أو W تمثل CH_2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٢-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون عبارة عن مركب بالصيغة I_P



I_P

حيث

R تمثل H، (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy أو سيانو cyano؛

U^1 تمثل N أو CR^1، U^2 تمثل N أو CR^2، U^3 تمثل N أو CR3 وU^4 تمثل N أو CR^4، يكون من المفهوم أن على الأكثر ثلاثة من U^1، U^2، U^3 وU^4 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

V^1 تمثل N أو CR^5، V^2 تمثل N أو CR^6 و V3 تمثل N أو CR^7، يمكن أن يكون من المفهوم أن على الأكثر واحدة من V^1، V^2 وV^3 يمكن أن تمثل N في نفس الوقت؛

R^1 تمثل H، هيدروكسي hydroxy أو سيانو cyano؛

R^2 تمثل H، هيدروكسي hydroxy أو (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy؛

R^3 تمثل H، هيدروكسي hydroxy، (C_1-C_3) ألكوكسي (C_1-C_3)alkoxy أو كربوكساميدو carboxamido؛

R^4 تمثل H؛

R^5 تمثل H أو هالوجين halogen؛

R^6 تمثل H أو هالوجين halogen؛

R^7 تمثل H؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة bond أو يكون غائباً؛

W تمثل CH أو N عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة bond، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٣-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون الخط المنقط "-----" غائباً و W تمثل CH_2؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٤-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث الخط المنقط "-----" يمثل رابطة bond؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٥-مركب بالصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤، حيث X تمثل CH و Q تمثل S أو X تمثل N و Q تمثل O؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٦-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث X تمثل CH و Q تمثل S؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٧-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث X تمثل N و Q تمثل O؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

٨-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث:

يكون الخط المنقط "-----" غائباً و W تمثل CH_2 أو يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة bond و W تمثل CH؛

R تمثل ميثوكسي methoxy أو سيانو cyano؛

U^2، U^3 أو U^4 كل منها تمثل CH و U^1 تمثل CR^1 حيث R^1 تمثل H أو هيدروكسي hydroxy، أو U^1 تمثل N، U^2 تمثل CR^2، U^3 تمثل CR^3 و U4 تمثل CR^4، أو U1 تمثل CR1، U^2 تمثل N، U^3 تمثل CR^3 و U^4 تمثل CR^4، أو U^1 تمثل CR^1، U^2 تمثل CR^2، U^3 تمثل N و U^4 تمثل CR^4، أو U1 تمثل CR^1، U^2 تمثل CR^2، U^3 تمثل CR^3 و U^4 تمثل N، أو أيضاً U^1 و U^2 تمثل N و U^3 و U^4 تمثل CH؛ و

V^1 تمثل CH أو N و V^2 و V^3 كل منها تمثل CH.

أو ملح salt من ذلك المركب.

٩-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث:

R تمثل سيانو cyano أو ميثوكسي methoxy؛

كل من U^1، U^2، U^3، U^4، V^1، V^2، V^3 و V^4 تمثل CH، أو U^1 تمثل N، V^1 تمثل CR^5 حيث R^5 هي هيدروكسي hydroxy، وكل من U^2، U^3، U^4، V^2، V^3 و V^4 تمثل CH، أو U^4 تمثل N، V^1 تمثل CR^5 حيث R^5 هي هيدروكسي hydroxy، وكل من U^1، U^2، U^3، V^2، V^3 و V^4 تمثل CH، أو U^4 تمثل N، V^2 تمثل CR^6 حيث R^6 هي هيدروكسي hydroxy، وكل من U^1، U^2، U^3، V^1، V^3 و V^4 تمثل CH، أو كل من U1 و U^2 تمثل N، V1 تمثل CR5 حيث R^5 هي H أو هيدروكسي hydroxy، V1 تمثل CR^5 وكل من U^3، U^4، V^2، V^3 و V^4 تمثل CH، أو V^1 تمثل N، U^1 تمثل CR^1 حيث R^1 هي هيدروكسي hydroxy وكل من U^2، U^3، U^4، V^2، V^3 و V^4 تمثل CH، أو كل من U^1، U^2 و V^3 تمثل N وكل من U^3، U^4، V^1، V^2 و V^4 تمثل CH؛

الخط المنقط "-----" يمثل رابطة bond أو يكون غائباً؛

W تمثل CH عندما يكون الخط المنقط "-----" عبارة عن رابطة bond، أو W تمثل CH2 عندما يكون الخط المنقط "-----" غائباً؛

X تمثل CH أو N؛ و

Q تمثل O أو S؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

١٠-مركب بالصيغة I وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يتم اختياره مما يلي:

- ٦-((R)-٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -3')]-2}-5-((R)-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٢- ميثوكسي -٦-[٣-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- أيزو نيكوتينونيتريل -2-methoxy-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S)-6-{2-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(R)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٤'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -'4)]-2}-5-((R)-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٤'- هيدروكسي -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R)-6-5-{2-[(4'-hydroxy-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -5-methoxy-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[('٣- هيدروكسي -٥'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R)-6-5-{2-[(3'-hydroxy-5'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٦- فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R)-6-[(6-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٢-فلورو -٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[(2-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٥-[٣-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريل -5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛

- ٦-[٣-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢-

كربونيتريـــــــــــــــــل 6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦- هيدروكسي -٥-[٣-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -٢H- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-6-hydroxy-5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٦-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٤-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[4-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٦- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-6-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤-ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -4)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-

methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((R))-6-methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٢، ٦- داي ميثوكسي - بيريميدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي - بيريميدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-((R))-6-[3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٤، ٦- داي ميثوكسي -[١، ٣، ٥] ترايازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -((R))-6-5-{2-[3-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- أميد لحمض ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(R)-٢-أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٤- كربوكسيلي -3-oxo-3,4-dihydro)-3-oxo-2-[(R)-2}-3'-methoxy-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carboxylic acid amide؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-((R))-6-

methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((R))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((R))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٣'-((٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-(٥-{٢-[(٣'- ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -3')-2}-5)-6-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6)-3]-2}-5)-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-((٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي

3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛ فينيل -٣- كربونيتريل

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٤- هيدروكسي -٣-[٤-({٢-[(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل 4-hydroxy-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

- ٦-[(R)]-٥-(٢-{[٢-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل 5-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-ميثيل)- باي فينيل -٣-كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -6)-3]-2}-5-((S))-6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦- هيدروكسي -٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بـاي فينيـل -٣- كربونيتريـل -6-hydroxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٣-[٤-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢-يـل]- بنـزو نيتريـل -3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

بالإضافة إلى الأملاح (بالتحديد الأملاح المقبولة صيدلانياً) منها.

٥٦) ويفضل أيضاً بالتحديد المركبات التالية بالصيغة I كما تم تعريفها في التجسيد ١):

- ٢- هيدروكسي -٦-[٣-({٢-(R)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- أيزو نيكوتينونيتريل -2-hydroxy-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-isonicotinonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'، ٤'- داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S))-5-{2-[(3',4'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣-[٤-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- بيريدين -٢- يل]- بنزو نيتريل -3-[4-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-pyridin-2-yl]-benzonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بيوتيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S))-5-{2-[(3'-cyclobutylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥- ميثوكسي -٣'-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -4-[5-oxo-2})-3'-5-methoxy-

(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٣- هيدروكسي - بروبوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(3-hydroxy-propoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٢- ميثوكسي - إيثوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٢- ميثوكسي - بيريدين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((RS))-٣- هيدروكسي - بيروليدين -١- يل)- بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- سيكلو بروبيل ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣-

أون -6-((S)-5-{2-[(3'-cyclopropylmethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٤- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-4-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٥-[٣-((٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدازين -٣- كربونيتريل -5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-3-carbonitrile؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-((٢-[٥- أوكسو -٤-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٤، ٥- داي هيدرو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول - ٢- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -2})-3-hydroxy-6-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٢-[٣-((٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- نيكوتينونيتريل -2-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-nicotinonitrile؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٣'- هيدروكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[(3'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[(٢'، ٥'- داي ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتونيتريل -[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetonitrile؛

- ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-ميثيل)- باي فينيل -٤- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٣'-(٤- هيدروكسي - بيوتوكسي)- باي فينيل -٣- يل ميثيل]- أمينو}-إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[3'-(4-hydroxy-butoxy)-biphenyl-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- إستر إيثيل لحمض [٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتيك -[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetic acid ethyl ester؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{٣-[٦-((R٣، S٤)-٣، ٤-داي هيدروكسي - سيكلو بنتيل ميثوكسي)-بيريدين -٢- يل]- بنزيل أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-(2-{3-[6-((3R,4S)-3,4-

dihydroxy-cyclopentylmethoxy)-pyridin-2-yl]-benzylamino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٣'- إيثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-((S))-6-[(3'-ethoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ١-['٣-((٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- يل أوكسي ميثيل]- سيكلو بيوتان كربونيتريل -3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxymethyl]-cyclobutanecarbonitrile؛

- ٦-[(R)-٥-(٢-{[٥-(٣- ميثوكسي - فينيل)- بيريدين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بنزو [١، ٤] ثيازين -٣- أون -2)-5-(R)]-6-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-benzo[1,4]thiazin-3-one؛

- ٣-[٣-((٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل 3-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون 6-(5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣- ميثوكسي -٣'-((٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-

باي فينيل -٤- كربونيتريل 3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-4-carbonitrile؛

- ٦- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-باي فينيل -٣- كربونيتريل 6-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- إستر ميثيل لحمض ٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-باي فينيل -٣- كربوكسيلي 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carboxylic acid methyl ester؛

- N- ميثيل -٢-[٣'-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-باي فينيل -٣- يل أوكسي]- أسيتاميد N-methyl-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-yloxy]-acetamide؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٣-(٦-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5-((S))-6-{2-[3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- فينيل]-بيريدازين -٤- كربونيتريل 6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-

pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridazine-4-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-3]-2}-5-((S))-6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-3]-2}-5)-6-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥- إيثوكسي - بيريدين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-((S))-6-[3-(5-ethoxy-pyridin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -5)-6-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٣- ميثوكسي -٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٢- كربونيتريل -3-methoxy-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-

dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[(٦'-ميثوكسي -[٢، ٢'] باي بيريدينيل -٤- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[(6'-methoxy-[2,2']bipyridinyl-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3-oxo)-3-oxo-2-(S)-[2}-3-[2-hydroxy-6-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٥- ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[4-hydroxy-3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بنزو [١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(S))-6-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٦- ميثوكسي - بيرازين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5-(S))-6-[3-(6-methoxy-pyrazin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-

6-[2-hydroxy-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3- كربونيتريل -٢- بيريدين -ميثيل)-فينيل]-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣-أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[(S)-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}-ميثيل)-فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3)-3-{2-[(S)-2-oxo-3-(6-[2-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]-إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-[٢- هيدروكسي -٣-({٢-[٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢-بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٦- يل)-٢، ٣- داي هيدرو - أوكسازول -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)-فينيل]- بيريدين -٢- كربونيتريل -3)-3-{2-[2-oxo-3-(6-[2-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-2,3-dihydro-oxazol-5-yl]-ethylamino}-methyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((R)-5-{2-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((R)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(R))-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٣- أون -2}-5-(S))-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-3-one؛

- ٣'-({٢-[(S)]-٢- أوكسو -٣-(٣- أوكسو -٣، ٤- داي هيدرو -H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] ثيازين -٦- يل)- أوكسازوليدين -٥- يل]- إيثيل أمينو}- ميثيل)- باي فينيل -٣- كربونيتريل -3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethylamino}-methyl)-biphenyl-3-carbonitrile؛

- ٦-((S)-٥-{٢-[٤- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[4-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٢-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريميدين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[2-(3-methoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٥-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٣- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)- ٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-3-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيرازين -٢- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢-أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -(S)]-6-5-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-[(S)-٥-(٢-{[٦-(٣-ميثوكسي - فينيل)- بيريدازين -٤- يل ميثيل]- أمينو}- إيثيل)-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل]-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-[(S)-5-(2-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridazin-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-((S))-٥-{٢-[٢- هيدروكسي -٣-(٤- ميثوكسي - بيريدين -٢- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو - أوكسازوليدين -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -6-((S)-5-{2-[2-hydroxy-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[(٣'-ميثوكسي - باي فينيل -٣- يل ميثيل)- أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[(3'-methoxy-biphenyl-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- ٦-(٥-{٢-[٣-(٥-ميثوكسي - بيريدازين -٣- يل)- بنزيل أمينو]- إيثيل}-٢- أوكسو -[١، ٣، ٤] أوكسادايازول -٣- يل)-H٤- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣- أون -2}-5)-6-[3-(5-methoxy-pyridazin-3-yl)-benzylamino]-ethyl}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-((٤- هيدروكسي -٣-(٦- ميثوكسي بيريدين -٢- يل) بنزيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)-أون (S)-6-(5-(2-((4-hydroxy-3-(6-methoxypyridin-2-yl)benzyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-(((٥-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٣- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون (S)-6-(5-(2-(((5-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

- (S)-٦-(٥-(٢-(((٤-(٥- ميثوكسي بيريدازين -٣- يل) بيريدين -٢- يل) ميثيل) أمينو) إيثيل)-٢- أوكسو أوكسازوليدين -٣- يل)-H٢- بيريدو [٣، ٢-b][١، ٤] أوكسازين -٣(H٤)- أون (S)-6-(5-(2-(((4-(5-methoxypyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)methyl)amino)ethyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one؛

أو ملح salt من ذلك المركب.

١١-مركب بالصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt منه.

١٢-تركيبة صيدلانية pharmaceutical composition تحتوي على، كمادة أساسية فعّالة active principle، مركب بالصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt منه، وسواغ خامل علاجياً therapeutically inert excipient على الأقل.

١٣-مركب بالصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt منه، للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية bacterial infection.

١٤- مركب أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt وفقاً لعنصر الحماية ١٣، حيث يكون للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية bacterial infection منتقى من

المجموعة التي تتكون من إصابات الجهاز التنفسي respiratory tract infections، التهاب الأذن الوسطى otitis media، التهاب السحايا meningitis، إصابات الجلد infections والأنسجة الرقيقة skin and soft tissue، الالتهاب الرئوي pneumonia، تجرثم الدم bacteremia، التهاب الشغاف endocarditis، التهاب داخل البطن intraabdominal infections، إصابات معدية معوية gastrointestinal infections، إصابات المطثية العسيرة Clostridium difficile infections، إصابات المسالك البولية urinary tract infections، إصابات تنتقل بالاتصال الجنسي sexually transmitted infections، إصابات الجسم الغريب foreign body infections، التهاب العظم والنقي osteomyelitis، مرض Lyme، إصابات موضعية topical infections، إصابات عينية opthalmological infections، السل tuberculosis وأمراض المناطق المدارية tropical diseases.

١٥-مركب أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt وفقاً لعنصر الحماية ١٣، حيث يكون للوقاية من أو معالجة إصابة بكتيرية bacterial infection ناتجة عن بكتريا Staphylococcus aureus bacteria أو بكتريا Acinetobacter bacteria baumannii.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa