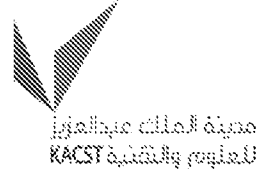


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**المملكة العربية السعودية**  
**مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية**

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

كيورين فارماسوتيكالز كو ، ليمتد  
Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

**براءة اختراع رقم ٥٨١٧**

بتاريخ ١٤٣٩/٠٧/٠٩ هـ الموافق ٢٠١٨/٠٣/٢٦ م

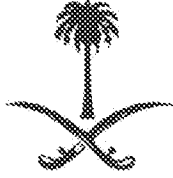
**عن الاختراع المسمى/ مشتق يوريا أو ملح مقبول دوائياً منه**

Urea derivative or pharmacologically acceptable salt thereof

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

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني



[11] رقم البراءة: ٥٨١٧

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٩/٠٧/٠٩ هـ

الموافق: ٢٠١٨/٠٣/٢٦ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للمعلومات والتقنية

## براءة اختراع [12]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[86] رقم الطلب الدولي: PCT/JP2014/005933</p> <p>[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/079692</p> <p>تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٦/٠٤ م</p> <p>[30] بيانات الأسبقية:</p> <p>JP ٢٤٥٥٠٢ - ٢٠١٣ ٢٨/١١/٢٠١٣ م</p> <p>[51] التصنيف الدولي (IPC<sup>8</sup>):</p> <p>A61K 031/403, A61P 031/004, C07D 207/273</p> <p>[56] المراجع:</p> <p>US ٢٠١١٧٨٠٦٠ ٢٠١١/٠٧/٢١ م</p> <p>US ٢٠١٢٠٨٨٤٢ ٢٠١٢/٠٨/١٦ م</p> <p>US ٢٠١٣٠١٢٣٢١٥ ٢٠١٣/٠٥/١٦ م</p> <p>اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي</p> | <p>[72] اسم المخترع: تاكاهاشي هيروياسو، سايتو يوشيفومي، تسودا كوسوك، شيباسكي ميتسوهيتو، اوهايتا كوهي</p> <p>[73] مالك البراءة: (١) كيورين فارماسوتيكالز كو، ليمتد عنوانه: كاندا سوروجادي ٤ - شوم، شيودا - كو، طوكيو ١٠١ - ٨٣١١، اليابان</p> <p>جنسيته: يابانية</p> <p>[74] الوكيل: شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة</p> <p>[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧١٢٠٥</p> <p>[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/٠٨/١٩ هـ</p> <p>الموافق: ٢٠١٦/٠٥/٢٦ م</p> <p>تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/١١/٢٧ م</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[54] اسم الاختراع: مشتق يوريا أو ملح مقبول دوائياً منه

Urea derivative or pharmacologically acceptable salt thereof

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب تم تمثيله

بالصيغة العامة (I) أو ملح مقبول دوائياً

pharmacologically acceptable salt منه وله

agonist effect لشبيه بمستقبل ببتيد

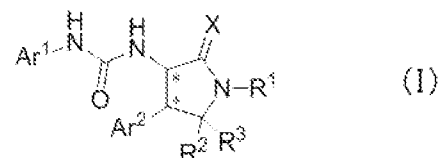
formyl peptide receptor like الفورمايل

1 (FPRL1)). وأيضاً يتعلق بتركيبة صيدلانية تحتوي على

المركب الذي تم تمثيله بالصيغة العامة (I) أو ملح مقبول

دوائياً منه.

الصيغة



عدد عناصر الحماية (٢٧)

مشتق يوريا أو ملح مقبول دوائياً منه

## UREA DERIVATIVE OR PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

### الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتق يوريا urea derivative أو ملح مقبول دوائياً pharmacologically acceptable salt منه مفيد لاستخدامه كصينغ صيدلانية وله تأثير معزز agonist effect لشبيهه بمستقبل ببتييد الفورمايل formyl peptide receptor like ١ (FPRL1) (الذي يمكن الإشارة إليه اختصاراً فيما بعد في هذه الوثيقة باسم FPRL1)، لتركيبه صيدلانية pharmaceutical composition تحتوي على مشتق اليوريا أو الملح المقبول دوائياً منه، ولاستخدامه صيدلانياً.

١٠ يكون FPRL1 (شبيهه بمستقبل ببتييد الفورمايل ١)، المعروف أيضاً باسم مستقبل Lipoxin A4، ALXR، وFPR2) تكون عبارة عن مستقبل مقترن ببروتين G protein-coupled receptor مستنسخ في صورة مجموعة فرعية من مستقبلات ببتييد فورمايل N-formyl peptide receptors (FPRs) بواسطة Murphy وآخرين (وثيقة ليست براءة اختراع ١). تم اكتشاف FPRL1 كمستقبل يعمل كمركب وسيط لأبيض الكالسيوم calcium mobilization استجابة للتركيز العالي fMLF (فورمايل ميثيونين ليوسيل فينيل ألانين ببتييد formyl (methionine leucyl phenylalanine peptide).

١٥ تم اكتشاف تعبير وراثي عن FPRL1 في العدلات neutrophils، الخلايا وحيدة النواة monocytes، خلايا لمفاوية T-lymphocytes T، خلايا تغصنية dendritic cells، إلخ. (وثيقة ليست براءة اختراع ٢)، لكن دور FPRL1 في الجسم الحي يعد معقداً ولذلك لم يتم توضيحه بالدرجة الكافية (وثيقة ليست براءة اختراع ٣). مع هذا، في نموذج استسقاء في قدم حيوان paw edema model ونموذج التهاب المفاصل arthritis model باستخدام فئران

ينقصها FPRL1، تم إدراك أن ردود الفعل أصبحت أسوء (وثيقة ليست براءة اختراع ٤). لذلك، تم اعتبار أن FPRL1 يساهم في شفاء الالتهاب inflammation.

تم ذكر المركبات الوسيطة للشحوم ذاتية المنشأ Endogenous lipid mediators مثل peptides مثل WKYMVm و (LXA4) Lipoxin A4 و (RvD1) Resolvin D1 والبيبتيدات agonists ترتبط بـ FPRL1 (وثائق ليست براءات اختراع ٥ و ٦).

يمكن لمعززات FPRL1 المذكورة أن تقلل الإنجذاب الكيميائي للعدلات neutrophil chemotaxis في المختبر (وثائق ليست براءات اختراع ٧ و ٨). على الرغم أن العدلات تقوم بالدفاع عن المضيف host defense، فإنها تسبب في حدوث إصابة في الأوعية الدموية vascular injury، مما ينتج عنه زيادة في نفاذية الأوعية الدموية vascular permeability والاستسقاء edema، متبوعًا بإطلاق عوامل جاذبة كيميائيًا chemotactic factors، وبالتالي المساهمة في الالتهاب (وثيقة ليست براءة اختراع ٩). لذلك، تم اعتبار أن معززات FPRL1 تظهر تأثير مضاد للالتهاب anti-inflammatory effect.

على سبيل المثال، تم التأكد أن معززات البيبتيدات peptide agonists تظهر تأثير تثبيطي inhibitory effect على التهاب الأمعاء intestinal inflammation (وثيقة ليست براءة اختراع ١٠)، تأثير تثبيطي على التهاب المسالك الهوائية airway inflammation (وثيقة ليست براءة اختراع ١١)، تأثير تثبيطي على الإنتان septicemia (وثيقة ليست براءة اختراع ١٢)، وتأثير تثبيطي على نموذج سرطان cancer (وثيقة ليست براءة اختراع ١٣). تم أيضًا إدراك أن QuinC1، مركب ذو وزن جزيئي منخفض low-molecular weight غير بيتيد non-peptide، يثبط التهاب الرئة lung inflammation المستحث ببليوميسين bleomycin (وثيقة ليست براءة اختراع ١٤).

لذلك، يمكن اعتبار FPRL1 هدف لعدة أمراض مثل الأمراض التهابية inflammatory diseases، أمراض المسالك الهوائية المزمنة chronic airway diseases، السرطانات cancers، الإنتان، الأعراض التحسسية allergic symptoms، عدوى infection فيروس نقص المناعة البشري (HIV) human immunodeficiency virus الارتجاعي retrovirus،



اضطرابات الدورة الدموية circulatory disorders، التهاب الأعصاب neuroinflammation،  
الاضطرابات العصبية nervous disorders، الآلام pains، أمراض بريون prion diseases،  
الداء النشواني amyloidosis، والاضطرابات المناعية immune disorders. لذلك، معززات  
FPRL1 يمكن أن تكون عامل علاجي therapeutic agent واعد لهذه الأمراض.

- ٥ الأمثلة المعروفة للمركب ذو الوزن الجزيئي المنخفض غير الببتيد non-peptide التي تظهر  
نشاط معزز FPRL1 agonist activity تتضمن مركبات كوينازولينون quinazolinones  
(وثيقة ليست براءة اختراع ١٥)، مركبات بيرازولون pyrazolones (وثيقة ليست براءة اختراع  
١٦)، مركبات بنزميدازول benzimidazoles (وثيقة ليست براءة اختراع ١٧)، مركبات أمينوزول  
aminoazoles (وثائق براءات الاختراع ١، ٢، ٣، ٤، ٥)، سبيرو [٢، ٤] مركبات هبتان  
١٠ spiro[2,4]heptanes (وثيقة براءة اختراع ٦)، مركبات بيريدازينون pyridazinones (وثيقة  
ليست براءة اختراع ١٨)، سيكلو ألكيل cycloalkyl ومركبات سيكلو ألكيل-١، ٢-داي حمض  
كربوكسيلي (وثيقة براءة اختراع ٧)، مركبات داي هيدرو نافثالين dihydronaphthalenes  
(وثيقة براءة اختراع ٨)، ومركبات بيروليدين-٢، ٥-دايون pyrrolidine-2,5-diones (وثيقة  
براءة اختراع ٩)، ومشتقات فينيل يوريا phenyl urea derivatives (وثائق براءات الاختراع  
١٠، ١١، ١٢، و ١٣) (وثائق ليست براءات اختراع ١٩ و ٢٠).

مع هذا، الهياكل الكيميائية الأساسية لهذه المركبات تختلف عن نظيرتها للمركبات وفقًا للاختراع  
الحالي. سيتم تقدير أن المركبات المذكورة أعلاه غير متضمنة في عناصر الحماية للطلب الحالي.

#### قائمة المراجع

#### الوثائق ليست براءات اختراع

- ٢٠ وثيقة ليست براءة اختراع ١: Murphy P. M., et al., "The Journal of Biological  
Chemistry," 1992, vol. 267, pp. 7637-7643  
وثيقة ليست براءة اختراع ٢: Gavins F. N. E, et al., "Trends in Pharmacological  
Sciences," 2010, vol. 31, pp. 266-276

- Cattaneo F., et al., "International Journal of وثيقة ليست براءة اختراع ٣: Molecular Sciences," 2013, vol. 14, No. 4, pp. 7193-7230
- Dufton N, et al., "The Journal of Immunology," وثيقة ليست براءة اختراع ٤: 2010, vol. 184, pp. 2611-2619
- Le Y, et al., "Trends in immunology," 2002, vol. 23, وثيقة ليست براءة اختراع ٥: No. 11, pp. 541-548
- Krishnamoorthy S, "ProceedingSO f the National وثيقة ليست براءة اختراع ٦: Academy of Sciences," 2010, vol. 107, No. 4, pp. 1660-1665
- Li B. Q, et al., "Blood," 2001, vol. 97, pp. 2941- وثيقة ليست براءة اختراع ٧: 2947 ١٠
- Sogawa Y, et al., "Immunology," 2011, vol.132, pp. وثيقة ليست براءة اختراع ٨: 441-450
- Summers C, et al., "Trends in Immunology," 2010, وثيقة ليست براءة اختراع ٩: vol. 31, pp. 318-324
- Kim S. D, et al., "Experimental & Molecular وثيقة ليست براءة اختراع ١٠: .Medicine," 2013, vol. 13, No. 45: e40 ١٥
- Tae Y. M, et al., "The Journal of Immunology," وثيقة ليست براءة اختراع ١١: 2012, vol. 188, pp. 1799-808
- Kim S. D, et al., "The Journal of Immunology," وثيقة ليست براءة اختراع ١٢: 2010, vol. 185, pp. 4302-4310 ٢٠
- Kim S. D, et al., "PLoSONE," vol. 7, No. 1: وثيقة ليست براءة اختراع ١٣: .e30522

Min H. E, et al., "Acta Pharmacologica Sinica" :١٤ وثيقة ليست براءة اختراع  
2011, vol. 32, pp. 601-610

Nanamori M, et al., "Molecular Pharmacology," :١٥ وثيقة ليست براءة اختراع  
2004, vol. 66, pp. 1213-1222

Burli R. W, et al., "Bioorganic & Medicinal :١٦ وثيقة ليست براءة اختراع ٥  
Chemistry Letters," 2006, vol. 16, pp. 3713-3718

Frohn M, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry :١٧ وثيقة ليست براءة اختراع  
Letters," 2007, vol. 17, pp. 6633-6637

Cilibrii A, et al., "Journal of Medicinal Chemistry," :١٨ وثيقة ليست براءة اختراع  
2009, vol. 52, pp. 5044-5057 ١٠

Kirpotina L. N, et al., "Molecular Pharmacology," :١٩ وثيقة ليست براءة اختراع  
2010, vol. 77, pp. 159-170

Schepetkin I. A, et al., "Molecular Pharmacology," :٢٠ وثيقة ليست براءة اختراع  
2011, vol. 79, pp. 77-90

١٥ [وثائق براءات الاختراع]

وثيقة براءة اختراع ١: الطلب الدولي رقم ٠٧٧٩٩٠/٢٠٠٩

وثيقة براءة اختراع ٢: الطلب الدولي رقم ٠٧٧٩٥٤/٢٠٠٩

وثيقة براءة اختراع ٣: الطلب الدولي رقم ١٤٣١٥٨/٢٠١٠

وثيقة براءة اختراع ٤: الطلب الدولي رقم ٠٧٧٠٤٩/٢٠١٢

وثيقة براءة اختراع ٥: الطلب الدولي رقم ٠٧٧٠٥١/٢٠١٢ ٢٠

وثيقة براءة اختراع ٦: الطلب الدولي رقم ٠٦٦٤٨٨/٢٠١٢

وثيقة براءة اختراع ٧: الطلب الدولي رقم ١٦٣٥٠٢/٢٠١١

وثيقة براءة اختراع ٨: الطلب الدولي رقم ١٢٥٣٠٥/٢٠١٢

وثيقة براءة اختراع ٩: الطلب الأمريكي رقم ١٣٠٠١٨٠٦٧

وثيقة براءة اختراع ١٠: الطلب الدولي رقم ٠٤٧٨٩٩/٢٠٠٥

٥ وثيقة براءة اختراع ١١: الطلب الدولي رقم ٠٧٤٧٨٥/٢٠١٢

وثيقة براءة اختراع ١٢: الطلب الدولي رقم ١٠٩٥٤٤/٢٠١٢

وثيقة براءة اختراع ١٣: الطلب الدولي رقم ٠٦٢٩٤٧/٢٠١٣

### الوصف العام للاختراع

١٠ في الوقت الحالي، لم يتم بعد اكتشاف مركب له تأثير معزز أعلى لـ FPRL1 كعامل وقائي prophylactic agent أو علاجي لعدة حالات مرضية موصوفة أعلاه ويمكن استخدامه كصيغة صيدلانية ذات درجة كفاءة كافية.

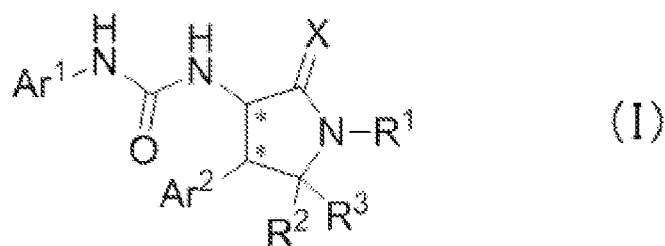
يستهدف الاختراع الحالي توفير مركب له تأثير معزز لـ FPRL1.

١٥ أجرى المخترعون الحاليون دراسات مكثفة واكتشفوا أن مركب اليوريا urea compound الذي يتم تمثيله بالصيغة العامة (I) أدناه (يمكن الإشارة إلى هذا المركب باسم مركب (I) ) أو ملح مقبول دوائياً منه له تأثير معزز أعلى لـ FPRL1 ويمكن استخدامه كصيغة صيدلانية ذات درجة كفاءة كافية، وبالتالي تم إكمال الاختراع الحالي.

وفقاً لذلك، يكون الاختراع الحالي كما يلي.

[١] مركب تم تمثيله بالصيغة العامة (I) أو ملح مقبول دوائياً منه:

[الصيغة الكيميائية ١]



[حيث، في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة فينيل phenyl بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية aromatic حلقة غير متجانسة heterocyclic مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقة غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة عطرية ثنائية الحلقة bicyclic غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات atoms وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

AR2 تكون عبارة عن مجموعة فينيل بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال (فيما عدا مجموعة فينيل بها استبدال بذرة هالوجين halogen atom فقط)، مجموعة عطرية حلقة غير متجانسة مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقة غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

X تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (أ)، (ب)، (ج)،

(أ) ذرة أكسجين oxygen atom أو ذرة كبريت sulfur atom،

(ب) NR4، و

(ج) NOR4، حيث، ١٥

عندما X تكون عبارة عن (ب) أو (ج)، R4 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة فينيل بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حلقة غير متجانسة مجموعة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل alkyl C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة ألكوكسي alkoxy C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

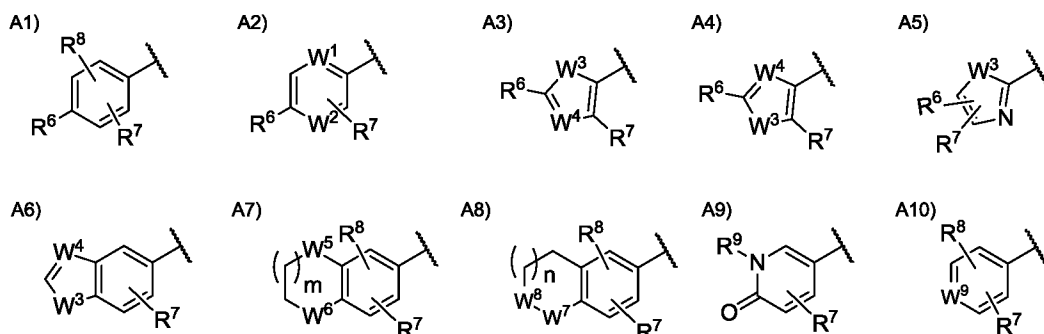
R2 و R3 تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال أو تتخذ صورة مجموعة ألكيلين C2 alkylene إلى C6؛ و

كل ذرة كربون carbon atom تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

[٢] المركب وفقًا لـ [١] أو ملح مقبول دوائيًا منه، حيث

في الصيغة (I)، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي A1، A2، A3، A4، A5، A6، A7، A8، A9، و A10:

١٠ [الصيغة الكيميائية ٢]



حيث، عندما AR2 تكون عبارة عن A2)، W1 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين nitrogen atom أو CH بها استبدال اختياري بذرة هيدروجين، بذرة هالوجين، أو بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

١٥ عندما AR2 تكون عبارة عن A2)، W2 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A3)، A4)، A5)، أو A6)، W3 تكون عبارة عن ذرة أكسجين، ذرة كبريت، أو NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A3)، A4)، أو A6)، W4 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين؛

- عندما AR2 تكون عبارة عن A7، W5 تكون عبارة عن CH2، ذرة أكسجين، أو ذرة كبريت؛
- عندما AR2 تكون عبارة عن A7، W6 تكون عبارة عن C=O، CH2، CF2، CHOH، NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6، SO، SO2، ذرة أكسجين، أو ذرة كبريت؛
- عندما AR2 تكون عبارة عن A8، W7 تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 أو C=O؛ ٥
- عندما AR2 تكون عبارة عن A8، W8 تكون عبارة عن C=O بها W7 تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 و W8 تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها W7 تكون عبارة عن C=O؛
- عندما AR2 تكون عبارة عن A10، W9 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين أو N=O؛
- عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A2، A3، A4، أو A5، R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، سيانو cyano مجموعة، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل acyl C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفانيل alkylsulfanyl C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، -CONR10R11، أو -NR10R11، حيث،
- عندما R6 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 ٢٠
- بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو R10 و R11 تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها C3 إلى C10؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A2، A3، A4، A5، A6، A7، A8، A9، أو A10، R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

٥ عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A7، A8، أو A10، R8 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A9، R9 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A7، m تكون عبارة عن صفر أو ١؛ و

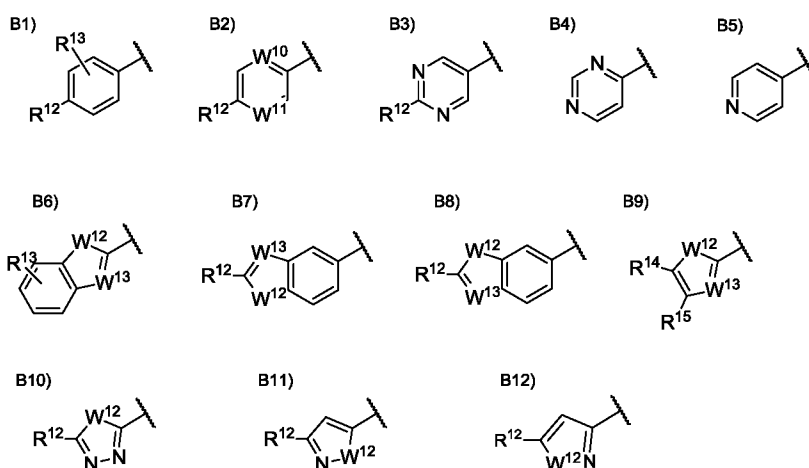
١٠ عندما AR2 تكون عبارة عن A8، n تكون عبارة عن صفر أو ١؛

شريطة أنه، عندما AR2 تكون عبارة عن A1، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين.

[٣] المركب وفقًا لـ [٢] أو ملح مقبول دوائيًا منه، حيث

في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي B1، B2، B3، B4، B5، B6، B7، B8، B9، B10، B11، B12، و B13:

[الصيغة الكيميائية ٣]





حيث، عندما Ar1 تكون عبارة عن B2، B3، B7، B8، B10، B11، أو B12، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل C2 alkynyl إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسكاربونيل C1 alkoxycarbonyl إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 alkylsulfanyl إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 alkylsulfinyl إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، -CONR10R11، -NR10R11، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R12 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، أو R10 و R11 تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختيارياً مجموعة/مجموعات

استبدال، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، - NR10R11، CONR10R11، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقيّة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R12 تكون عبارة عن - CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو R10 و R11 تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10، و R13 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R12 و R13 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين بها C3 إلى C5 أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي alkylenedioxy بها C1 إلى C2؛ ٥ ١٠

عندما Ar1 تكون عبارة عن B6، R13 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B9، R14 و R15 تكون كلّ على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6؛ ٢٠

عندما Ar1 تكون عبارة عن B2، واحدة من W10 و W11 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين، وتكون الأخرى عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B6، B7، B8، B9، B10، B11، أو B12، W12 تكون عبارة عن ذرة أكسجين، ذرة كبريت، أو R16-N، حيث، عندما W12 تكون عبارة عن R16-N، R16 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6؛ و

عندما Ar1 تكون عبارة عن B6، B7، B8، أو B9، W13 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين. ٥

[٤] المركب وفقًا لـ [٣] أو ملح مقبول دوائيًا منه، حيث

عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A2، A3، A4، أو A5، R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكوكسي C1 halo-alkoxy إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، ١٠

مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6، مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، -CONR10R11، أو -NR10R11، حيث، عندما R6 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10؛ ١٥

عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A2، A3، A4، A5، A6، A7، A8، أو A9، أو A10، R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1، A7، A8، أو A10، R8 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6؛ و ٢٠

عندما AR2 تكون عبارة عن A9، R9 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6؛

شريطة أنه، عندما AR2 تكون عبارة عن A1)، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين.

[٥] المركب وفقاً لـ [٤] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 halo-alkyl إلى C6، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة كربوكسي carboxy ألكيل C1 إلى C6، مجموعة كربامويل carbamoyl ألكيل C1 إلى C6، مجموعة مونو ألكيل C1 mono-alkyl إلى C6 كربامويل ألكيل C1 إلى C6، مجموعة داي ألكيل كربامويل C1 alkylcarbamoyl إلى C6 ألكيل C1 إلى C6، مجموعة أمينو سلفونيل aminosulfonyl ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل عطرية حلقة غير متجانسة C1 إلى C3 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل فينيل C1 إلى C3 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

R2 و R3 تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3 أو تتخذ صورة مجموعة ألكيلين C2 إلى C6؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B2، B3، B7، B8، B10، B11، أو B12، تكون R12 عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6، -CONR10R11، -NR10R11، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R12 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1)، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6، -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>، -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقية غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R<sub>12</sub> تكون عبارة عن -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> أو -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>، R<sub>10</sub> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 و R<sub>11</sub> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R<sub>10</sub> و R<sub>11</sub> تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C<sub>10</sub>، و R<sub>13</sub> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R<sub>12</sub> و R<sub>13</sub> يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين بها C3 إلى C5 أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي بها C1 إلى C2؛ و

X تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (أ)، (ب)، (ج)،

(أ) ذرة أكسجين،

۲۰. (ب) NR4، و

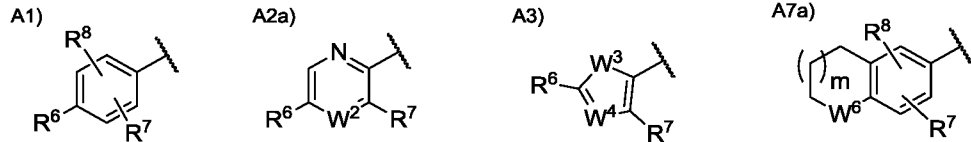
(ج) NOR4، حیث،

عندما X تكون عبارة عن ب) أو ج)، R4 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة فينيل، مجموعة حلقيّة غير متجانسة، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6.

[٦] المركب وفقاً لـ [٥] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من A1)، (A2a، (A3، و (A7a):

[الصيغة الكيميائية ٤]



حيث، عندما AR2 تكون عبارة عن A2a)، W2 تكون بحسب ما تم تحديده في [٢] عندما AR2 تكون عبارة عن A2)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A3)، W4 تكون بحسب ما تم تحديده في [٢] عندما AR2 تكون عبارة عن A3)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A7a)، W6 تكون بحسب ما تم تحديده في [٢] عندما AR2 تكون عبارة عن A7)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1)، (A2a، (A3، أو (A7a)، R7 تكون بحسب ما تم تحديده في [٤] عندما AR2 تكون عبارة عن A1)، (A2، (A3، أو (A7)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1) أو (A7a)، R8 تكون بحسب ما تم تحديده في [٤] عندما AR2 تكون عبارة عن A1) أو (A7)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A7a)، m تكون بحسب ما تم تحديده في [٢] عندما AR2 تكون عبارة عن A7)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1)، (A2a، أو (A3)، R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6،

مجموعة هالو-ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، -CONR10R11، أو -NR10R11، حيث،

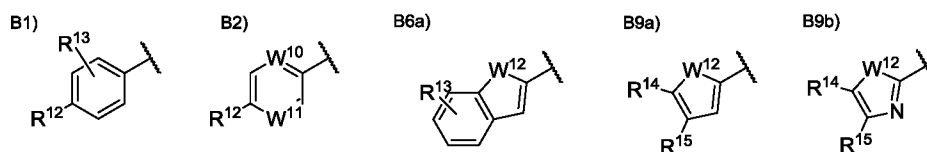
عندما R6 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة أسيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل piperidiny، مجموعة بيريدينيل piperidiny، مجموعة بيريزينيل piperaziny، أو مجموعة مورفولينيل morpholinyl؛ و ٥

عندما AR2 تكون عبارة عن A3، W3 تكون عبارة عن ذرة أكسجين أو ذرة كبريت؛ شريطة أنه، عندما AR2 تكون عبارة عن A1، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين.

[٧] المركب وفقاً لـ [٦] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

١٠ في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من B1، B2، B6a، B9a، و B9b:

[الصيغة الكيميائية ٥]



حيث، عندما Ar1 تكون عبارة عن B6a، R13 تكون بحسب ما تم تحديده في [٣] عندما Ar1 تكون عبارة عن B6؛ ١٥

عندما Ar1 تكون عبارة عن B9a أو B9b، R14 و R15 تكونان بحسب ما تم تحديده في [٣] عندما Ar1 تكون عبارة عن B9؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B2، W10 و W11 تكونان بحسب ما تم تحديده في [٣] عندما Ar1 تكون عبارة عن B2؛

٢٠ عندما Ar1 تكون عبارة عن B2، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6،

مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6، - NR10R11، CONR10R11، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R12 تكون عبارة عن CONR10R11- أو NR10R11-، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة أسيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل، مجموعة بيريدينيل، مجموعة بيريدينيل، أو مجموعة مورفولينيل؛ ١٠

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1)، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6، - NR10R11، CONR10R11، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما R12 تكون عبارة عن CONR10R11- أو NR10R11-، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة أسيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل، مجموعة بيريدينيل، مجموعة بيريدينيل، أو مجموعة مورفولينيل، و R13 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R12 و R13 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين بها C3 إلى C5 أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي بها C1 إلى C2؛ و ٢٠

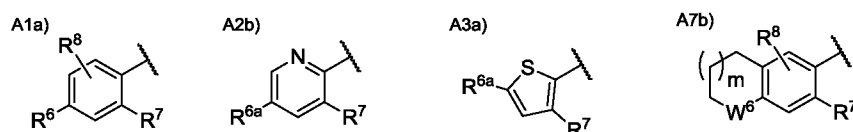


عندما Ar1 تكون عبارة عن (B6a، (B9a، أو (B9b، W12 تكون عبارة عن ذرة أكسجين أو ذرة كبريت.

[٨] المركب وفقاً لـ [٧] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1a)،  
 ٥ (A2b، (A3a، و(A7b):

[الصيغة الكيميائية ٦]



حيث، عندما AR2 تكون عبارة عن (A1a)، R6 تكون بحسب ما تم تحديده في [٦] عندما AR2 تكون عبارة عن A1؛

١٠ عندما AR2 تكون عبارة عن (A1a) أو (A7b)، R8 تكون بحسب ما تم تحديده في [٤] عندما AR2 تكون عبارة عن A1 أو A7؛

عندما AR2 تكون عبارة عن (A7b)، m تكون بحسب ما تم تحديده في [٢] عندما AR2 تكون عبارة عن A7؛

R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3، مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4، مجموعة كربوكسي ألكيل C1 إلى C3، مجموعة كربامويل ألكيل C1 إلى C3، مجموعة مونو ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3، أو مجموعة داي ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3؛

R2 و R3 تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3؛

عندما X تكون عبارة عن (ب) أو (ج)، R4 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3؛

٢٠

عندما AR2 تكون عبارة عن A2b أو A3a، R6a تكون عبارة عن مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1a، A2b، A3a، أو A7b، R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3؛ و

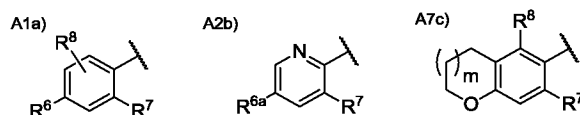
عندما AR2 تكون عبارة عن A7b، W6 تكون عبارة عن C=O، CH2، CF2، CHOH، أو ذرة أكسجين؛

شريطة أنه، عندما Ar1 تكون عبارة عن A1a، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين.

١٠ [٩] المركب وفقاً لـ [٨] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من A1a، A2b و A7c؛

[الصيغة الكيميائية ٧]



١٥ حيث، عندما AR2 تكون عبارة عن A2b، R6a تكون بحسب ما تم تحديده في [٨] عندما AR2 تكون عبارة عن A2b؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A1a أو A7c، R8 تكون بحسب ما تم تحديده في [٤] عندما AR2 تكون عبارة عن A1 أو A7؛

عندما AR2 تكون عبارة عن A7c، m تكون بحسب ما تم تحديده في [٨] عندما AR2 تكون عبارة عن A7b؛

٢٠

عندما AR2 تكون عبارة عن A1a)، R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة هالو- ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6، أو CONR10R11-، حيث، عندما R6 تكون عبارة عن CONR10R11-، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة أسيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل، مجموعة بيريدينيل، مجموعة بيريدينيل، أو مجموعة مورفولينيل؛ و

٥

عندما AR2 تكون عبارة عن A1a)، A2b)، أو A7c)، R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، أو ذرة كلور؛

شريطة أنه، عندما AR2 تكون عبارة عن A1a)، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين.

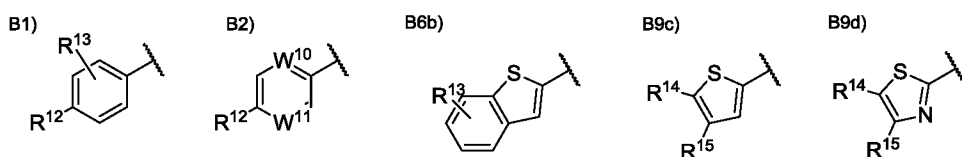
١٠

[١٠] المركب وفقاً ل [٩] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من B1)، B2)، B6b)، B9c)، و B9d)؛

[الصيغة الكيميائية ٨]

١٥



حيث R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3، أو مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1) أو B2)، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6؛

٢٠

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1 أو B6b)، R13 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، ذرة فلور، أو ذرة كلور؛

عندما Ar1 تكون عبارة عن B9c أو B9d)، R14 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، مجموعة ميثوكسي methoxy، أو مجموعة إيثوكسي ethoxy؛

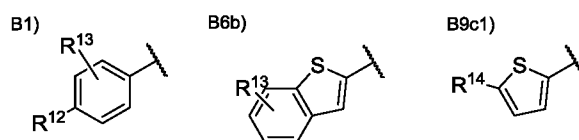
عندما Ar1 تكون عبارة عن B9c أو B9d)، R15 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، أو ذرة كلور؛ و

عندما Ar1 تكون عبارة عن B2)، واحدة من W10 و W11 تكون عبارة عن N، وتكون الأخرى عبارة عن CH.

١٠ [١١] المركب وفقاً لـ [١٠] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من B1)، (B6b و B9C1)؛

[الصيغة الكيميائية ٩]



١٥ حيث عندما Ar1 تكون عبارة عن B1)، R12 تكون بحسب ما تم تحديده في [١٠] عندما Ar1 تكون عبارة عن B1)؛

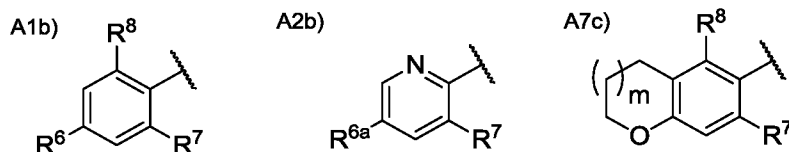
عندما Ar1 تكون عبارة عن B1 أو B6b)، R13 تكون بحسب ما تم تحديده في [١٠] عندما Ar1 تكون عبارة عن B1 أو B6b)؛ و

عندما Ar1 تكون عبارة عن B9C1)، R14 تكون بحسب ما تم تحديده في [١٠] عندما Ar1 تكون عبارة عن B9c).

[١٢] المركب وفقاً لـ [١١] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1b)،  
(A2b)، و (A7c):

[الصيغة الكيميائية ١٠]



٥ حيث، عندما AR2 تكون عبارة عن (A2b)، R6a تكون بحسب ما تم تحديده في [٨] عندما  
AR2 تكون عبارة عن (A2b)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن (A7c)، m تكون بحسب ما تم تحديده في [٨] عندما AR2 تكون  
عبارة عن (A7b)؛

عندما AR2 تكون عبارة عن (A1b)، R6 تكون عبارة عن مجموعة سيانو، مجموعة إيثيل، أو  
مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3؛ ١٠

R7 تكون عبارة عن ذرة فلور أو ذرة كلور؛ و

عندما AR2 تكون عبارة عن (A1b) أو (A7c)، R8 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة  
كلور، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3.

[١٣] المركب وفقاً لـ [١] أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

١٥ المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة (١) يكون عبارة عن

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٤-R\*, ٣-S\*)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا ٣-يل [٣-يل] يوريا ٣-يل [(3S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ١- (٤-كلورو فينيل) -٣- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -٢- أوكسو بيروليدين -  
٣-يل [يوريا -4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-chlorophenyl)-1-(-)  
،2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ١- (٣، ٤-داي فلورو فينيل) -٣- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -٢- أوكسو  
بيروليدين -٣-يل [يوريا -4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-(-)  
،methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ٥

(-) ١- (٤-سيانو فينيل) -٣- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -٢- أوكسو بيروليدين -  
٣-يل [يوريا -4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-cyanophenyl)-1-(-)  
،2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ١- (٤-كلورو فينيل) -٣- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -١- ميثيل -٢- أوكسو  
بيروليدين -٣-يل [يوريا -4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-chlorophenyl)-1-(-)  
،methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ١٠

(-) ١- (٤-فلورو فينيل) -٣- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -١- ميثيل -٢- أوكسو  
بيروليدين -٣-يل [يوريا -4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-fluorophenyl)-1-(-)  
،methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ١٥

(-) ١- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٣-فلورو -٤-ميثوكسي فينيل) -٢- أوكسو بيروليدين -٣-يل -٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا -2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-1-(-)  
،oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-) ١- [(R\* ٤ , S\* ٣)] -٤- (٢-فلورو -٤-ميثوكسي فينيل) -٢- أوكسو بيروليدين -٣-يل -٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا -2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-1-(-)  
،oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ٢٠

١- (R\*٤، S\*٣)-٤-(٢-كلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-  
فلورو فينيل) يوريا 2-[(3S\*,4R\*)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

٥ (-)-١-٤-فلورو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-٤-ميثوكسي-٢-ميثيل فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل-٣-يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل) يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

١٠ (-)-١-٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-٥، ٢-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل) يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-١-٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-٥، ٣-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل) يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ١٥

(-)-١-٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل) يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-١-٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-٣-فلورو-٥-ميثوكسي بيريدين-٢-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل) يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ٢٠

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٥-ميثوكسي ثيو فين-٢-يل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(4-fluorophenyl)-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)-3-yl]urea  
،methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٤-ميثيل ثيو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(4-methylthiophenyl)-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)-3-yl]urea  
،2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-  
أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-1-(4-chlorophenyl)-3-yl]urea  
،difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-  
أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-1-(4-cyanophenyl)-3-yl]urea  
،difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-1-(4-methoxyphenyl)-3-yl]urea  
،methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٥-كلورو ثيازول-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-1-(5-chlorothiazol-2-yl)-3-yl]urea  
،yl]urea

(-)-١-(٦-كلورو بيريدين-٣-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا ٥-٤-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-yl]urea  
،yl]urea



(-)-١-(٥-كلورو بيريدين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

٥ (-)-١-(بنزو [b] ثيو فين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

١٠ (-)-١-(٥-ميثيل ثيو فين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(5-methylthiophen-2-yl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(R\*٥, R\*٤, S\*٣)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(4-fluorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*,5S\*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

١٥ (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(S\*٥, R\*٤, S\*٣)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(4-fluorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*,5R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(+)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(S\*٤, R\*٣)]-٢-أوكسو-٤-فينيل بيروليدين-٣-يل [يوریا 3-(4-chlorophenyl)-1-(+) [(3R\*,4S\*)-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-3-yl]urea ٢٠

(±)-ترانس-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] [يوریا 3-(4-chlorophenyl)-1-(±)-trans-1-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
٣-يل [يوریا ١-(٤-كلورو فينيل)-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوریا

(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
٥ (±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]urea  
١٠ (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea  
١١ (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)urea  
١٥ (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-fluorophenyl)urea  
٢٠ (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-fluorophenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-difluorophenyl)urea  
٢٠ (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-difluorophenyl)urea

(-) ١- (٥-كلورو ثيو فين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-٤- (٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

٥ (-) ١- (R\*٤, S\*٣)]-٤- (٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(p-tolyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ١- (R\*٤, S\*٣)]-١-إيثيل-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 2-(4-methoxyphenyl)-1-ethyl-1-(-) [(3S\*,4R\*)-1-oxopyrrolidin-3-yl]urea (4-fluorophenyl)-3-

(-) ١- (٤-فلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-١- (١-هيدروكسي-٢-ميثيل بروبان-٢-يل)-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(4-fluorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

١٥ (±) ترانس-١- (٤-كلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-١- (٢-هيدروكسي إيثيل)-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea hydroxyethyl)-4-

(+) ترانس-١- (٤-كلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-١- (٢-هيدروكسي إيثيل)-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea hydroxyethyl)-4-

(-) ترانس-١- (٤-كلورو فينيل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)]-١- (٢-هيدروكسي إيثيل)-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 3-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-(-) [(3S\*,4R\*)-1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea hydroxyethyl)-4-

(-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-methylacetamide  
 بيروليدين-١-يل-N-ميثيل أسيتاميد  
 (-)-2-((3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-

5 (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-methylpropionic acid (A isomer)  
 بيروليدين-١-يل-N-ميثيل بروبيونيك  
 (-)-2-((3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propionic acid (A isomer)

10 (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-methylpropionamide (A isomer)  
 بيروليدين-١-يل-N-ميثيل بروبيون أميد  
 (-)-2-((3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-

15 (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-methylpropionamide (B isomer)  
 بيروليدين-١-يل-N-ميثيل بروبيونيك  
 (-)-2-((3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propionic acid (B isomer)

20 (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylpropionamide (B isomer)  
 بيروليدين-١-يل-N-ميثيل بروبيون أميد  
 (-)-2-((3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N,N-

dimethylpropionamide  
 (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylpropionamide

(-) - ١-[(-٤R\*, S\*٣)]-٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (2,6-difluoro-4-(-٤R\*, 3S\*)-1-)  
,methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-1-[(R\*4، S\*3)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-1-[3-(2-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-difluoro-4-methoxyphenyl]-1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(+) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [(S\* ٤ , R\* ٣) - ١ - ميثوكسي - ٤ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٢ - أوكسو  
بيروليدين - ٣ - يل] يوريا (+) - 1 - (4-fluorophenyl) - 3 - [(3R\* , 4S\*) - 1-methoxy - 4 -  
(4-methoxyphenyl) - 2-oxopyrrolidin - 3-yl]urea

(-)-3,5-difluoro-4-{(3R\*,4S\*)-4-[3-(4-  
 أميد  
 بيروليدين-3-يل}بنز  
 (-)-3,5-difluoro-4-{(3R\*,4S\*)-4-[3-(4-  
 fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl}benzamide

(-)-(4-فلورو فينيل)-3-[(Z, R\* 4, S\* 3)]-2-(ميثوكسي إمينو)-4-(ميثوكسي فينيل)  
 بيروليدين-3-يل] يوريا  
 (-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S\*, 4R\*, Z)-2-(methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-[(Z, R\* ٤, S\* ٣)]-٤-(٢-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(ميثوكسي إمينو) بيروليدين-٣-يل-٣-[٤-فلورو (فينيل) يوريا (3S\*, 4R\*, Z)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-1-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(ميثوكسي إمينو) بيروليدين-٣-يل-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

٥ (-)-1-(٤-فلورو فينيل)-٣-(Z, R\*٤, S\*٣)-٢-(٢-هيدروكسي إيثوكسي إمينو)-٤-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل يوريا (3S\*, 4R\*, Z)-2-(4-fluorophenyl)-3-[(2-hydroxyethoxy)imino]-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(٢-هيدروكسي إيثوكسي إمينو) بيروليدين-٣-يل-٣-{(3S\*, 4R\*, Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-1-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(ميثيل إمينو) بيروليدين-٣-يل-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-1-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(٢-هيدروكسي إمينو)-٤-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل-٣-[(3S\*, 4R\*, Z)-2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-(٢-هيدروكسي-٤-ميثيل فينيل) يوريا (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-(٤-فلورو-٣-هيدروكسي فينيل) يوريا (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)urea

(-)-١-(٤-كلورو-٣-هيدروكسي فينيل)-٣-[(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(4-chloro-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[(R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(4-cyanophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-١-(٤-(Z، R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-[(٢-هيدروكسي إيثوكسي) إيثوكسي] إمينو بيروليدين-٣-يل]-٣-(p-توليل) يوريا -4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea أو

(-)-١-(٤-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-فينيل يوريا -4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea

[١٤] تركيبة صيدلانية تحتوي على، كمكوّن فعّال active ingredient، المركب وفقًا لأي واحدة من [١] إلى [١٣] أو ملح مقبول دوائيًا منه.

[١٥] معزز لـ FPRL1 يحتوي على، كمكوّن فعّال، المركب وفقًا لأي واحدة من [١] إلى [١٣] أو ملح مقبول دوائيًا منه.

[١٦] طريقة لعلاج أو الوقاية من الأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشري الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني،

والاضطرابات المناعية، تشتمل على إعطاء المركب وفقاً لأي واحدة من [١] إلى [١٣] أو ملح مقبول دوائياً منه.

[١٧] استخدام المركب وفقاً لأي واحدة من [١] إلى [١٣] أو ملح مقبول دوائياً منه لإنتاج صيغة صيدلانية لعلاج أو الوقاية من الأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، والاضطرابات المناعية.

[١٨] تركيبة صيدلانية تحتوي على المركب وفقاً لأي واحدة من [١] إلى [١٣] أو ملح مقبول دوائياً منه ومادة حاملة مقبول صيدلانياً، مستخدمة للوقاية من أو علاج الأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، والاضطرابات المناعية.

#### الآثار المفيدة للاختراع

أظهر المركب (I) أو ملح مقبول دوائياً منه نشاط معزز أعلى في، على سبيل المثال، اختبار تدفق الكالسيوم calcium influx في الخلايا التي تعبير وراثياً بشكل زائد overexpressing cells ١٥ عن FPRL1. المركب (I) والأملاح منه كبتت بقوة ارتشاح العدلات neutrophilic infiltration مستحث بليبو بولي سكاريد lipopolysaccharide في رئتي lungs الفئران. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع المركب (I) والأملاح منه بسمية منخفضة ولذلك تكون آمنة. لذلك، يعد المركب (I) وفقاً للاختراع الحالي أو الملح المقبول دوائياً منه مفيداً كعامل علاجي أو وقائي للأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، الاضطرابات المناعية وما شابه.

بالإضافة ذلك، المركب (I) وفقاً للاختراع الحالي أو الملح المقبول دوائياً منه يكون مفيداً بدرجة كبيرة لعلاج، الوقاية من، أو كبت حالات مرضية متنوعة لها علاقة بـ مستقبل FPRL1 (مثل



- مرض بهجت Behcet's disease، مرض سويت Sweet disease، الذئبة الحمامية الجهازية Wegener's systemic lupus erythematosus (SLE)، تورمات فيجنر، virus infection ومرض السكري diabetes وبتر الأطراف amputations، السرطانات، العدوى البكتيرية bacterial infection، الإصابات الخارجية الجسدية physical external injuries، الاضطرابات الجسدية physical disorders بما في ذلك التعرض للإشعاع radiation، ضيق الأوعية الدموية vasoconstriction، ردود الفعل التحسسية anaphylactic reactions، التهاب الأنف rhinitis، الصدمات shocks (الذيفان الداخلي endotoxic، النزفي hemorrhagic، الصدمة traumatic، نقص التروية الحشوي splanchnic ischemia، صدمات الدورة الدموية circulatory shocks)، التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، النقرس gout، الصدفية psoriasis، تضخم البروستاتا الحميد benign prostatic hyperplasia، نقص تروية عضلة القلب myocardial ischemia، احتشاء عضلة القلب myocardial infarction، إصابات الدماغ brain injuries، أمراض الرئة pulmonary diseases، مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD)، مرض انسداد المسالك الهوائية المزمن chronic obstructive airway disease (COAD)، مرض انسداد الرئة المزمن chronic obstructive lung disease (COLD)، إصابة حادة في الرئة acute lung injury، متلازمة ضيق التنفس الحاد acute respiratory distress syndrome والتهاب الشعب الهوائية المزمن chronic bronchitis، انتفاخ الرئة pulmonary emphysema، الربو asthma (الربو التحسسي allergic asthma وغير التحسسي non-allergic asthma)، التليف الرئوي الكيسي cystic pulmonary fibrosis، أمراض الكلى nephropathy، وأمراض الكبيبي الكلوي renal glomerular diseases، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis، مرض القولون التهيجي irritable bowel disease (IBD)، مرض كرون Crohn's disease، التهاب اللثة والآلام periodontitis، مرض ألزهايمر Alzheimer's disease، مرض الإيدز AIDS، زرق التهاب العنابية uveitic glaucoma، التهاب الملتحمة conjunctivitis، متلازمة جوجرن Sjoegren's syndrome، التهاب الأنف).

### الوصف التفصيلي:

سيتم وصف المصطلحات في الوصف الحالي.

التعبير "ذرة هالوجين" كما هو مستخدم هنا يعني ذرة فلور، ذرة كلور، ذرة برومين bromine atom، أو ذرة يودين iodine atom. يفضل، ذرة الهالوجين تكون عبارة عن ذرة فلور أو ذرة كلور. ٥

المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٥ ذرات في التعبير "مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٥ ذرات تحتوي على، في حلقتها، ١ إلى ٤ ذرات مختارة من كبريت، أكسجين، ونيتروجين ذرات. الأمثلة على المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٥ ذرات يمكن أن تتضمن مجموعة فيوريل furyl، مجموعة ثيينيل thienyl، مجموعة بيروليل pyrrolyl، مجموعة أزيبينيل azepinyl، مجموعة بيرازوليل pyrazolyl، مجموعة إيميدازوليل imidazolyl، مجموعة أوكسازوليل oxazolyl، مجموعة أيزوكسازوليل isoxazolyl، مجموعة ثيازوليل thiazolyl، مجموعة أيزو ثيازوليل isothiazolyl، مجموعة ١، ٢، ٣-أوكساديازوليل 1,2,3-oxadiazolyl، مجموعة تريازوليل triazolyl، مجموعة تترازوليل tetrazolyl، مجموعة ثياديازوليل thiadiazolyl وما شابه. ١٥

المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٦ ذرات في التعبير "مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات تحتوي على، في حلقتها، ١ إلى ٤ نيتروجين ذرات. الأمثلة على المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٦ ذرات يمكن أن تتضمن مجموعة بيريديل، مجموعة بيريدازينيل، مجموعة بيريميدينيل، مجموعة بيرازينيل وما شابه. ٢٥

المجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات في التعبير "مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات تحتوي على ١ إلى ٤

ذرات مختارة من كبريت، أكسجين، ونيتروجين ذرات. الأمثلة على المجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات يمكن أن تتضمن مجموعة بنزو فيورانيل benzofuranyl، مجموعة أيزو بنزو فيورانيل isobenzofuranyl، مجموعة بنزوكسازوليل benzoxazolyl، مجموعة بنز أيزوكسازوليل benzisoxazolyl، مجموعة بنزو ثيازوليل benzothiazolyl، مجموعة بنز أيزو ثيازوليل benzisothiazolyl، مجموعة بنزيميدازوليل benzimidazolyl، مجموعة بنزو ثيوفينيل benzothiophenyl، مجموعة إندوليل indolyl، مجموعة أيزو إندوليل isoindolyl، مجموعة إندازوليل indazolyl، مجموعة ثيازولو بيريديل thiazolopyridyl، مجموعة أوكسازولو بيرازينيل oxazolopyrazinyl وما شابه.

٥  
مجموعة الألكوكسي C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكوكسي خطية linear أو متفرعة branched بها ١ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكوكسي C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثوكسي، مجموعة إيثوكسي، مجموعة بروبوكسي propoxy، مجموعة أيزو بروبوكسي isopropoxy، مجموعة بيوتوكسي isobutoxy، مجموعة بيوتوكسي butoxy، مجموعة سيك-بيوتوكسي sec-butoxy، مجموعة t-بيوتوكسي tert-butoxy، مجموعة بنتيل أوكسي pentyloxy، مجموعة هكسيل أوكسي hexyloxy وما شابه. الأمثلة المفضلة يمكن أن تتضمن مجموعة ميثوكسي ومجموعة إيثوكسي.

١٥  
مجموعة الألكيل C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية أو متفرعة بها ١ إلى ٦ ذرة كربون وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. الأمثلة على مجموعة الألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثيل، مجموعة إيثيل، مجموعة بروبييل، مجموعة أيزو بروبييل isopropyl، مجموعة بيوتيل butyl، مجموعة أيزو بيوتيل isobutyl، مجموعة سيك-بيوتيل sec-butyl، مجموعة t-بيوتيل tert-butyl، مجموعة بنتيل pentyل، مجموعة أيزو بنتيل isopentyl، مجموعة نيو بنتيل neopentyl، مجموعة ١-ميثيل بيوتيل 1-methylbutyl، مجموعة ٢-ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، مجموعة ١، ٢-داي

ميثيل بروبييل 1,2-dimethylpropyl، مجموعة هكسيل hexyl، مجموعة أيزو هكسيل isohexyl وما شابه.

مجموعة الأسيل C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة أسيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة أسيل مشتقة من حمض كربوكسيلي carboxylic acid أليفاتي aliphatic خطي أو متفرع بها ١ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الأسيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة فورميل formyl، مجموعة أسيتيل acetyl، مجموعة بروبانويل propanoyl، مجموعة بيوتانويل butanoyl، مجموعة بنتانويل pentanoyl، مجموعة هكسانويل hexanoyl وما شابه.

مجموعة الألكيل سلفانيل C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية أو متفرعة سلفانيل بها ١ إلى ٦ ذرة كربون أو مجموعة ألكيل سلفانيل حلقية بها ٣ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيل سلفانيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثيل سلفانيل methylsulfanyl، مجموعة إيثيل سلفانيل ethylsulfanyl، مجموعة بروبييل سلفانيل propylsulfanyl، مجموعة أيزو بروبييل سلفانيل isopropylsulfanyl، مجموعة بيوتيل سلفانيل butylsulfanyl، مجموعة أيزو بيوتيل سلفانيل isobutylsulfanyl، مجموعة سيك-بيوتيل سلفانيل sec-butylsulfanyl، مجموعة t-بيوتيل سلفانيل tert-butylsulfanyl، مجموعة سيكلو بروبييل سلفانيل cyclopropylsulfanyl، مجموعة سيكلو بيوتيل سلفانيل cyclobutylsulfanyl، مجموعة سيكلو بنتيل سلفانيل cyclopentylsulfanyl وما شابه.

مجموعة الألكيل سلفينيل C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية أو متفرعة سلفينيل بها ١ إلى ٦ ذرة كربون أو مجموعة ألكيل سلفينيل حلقية بها ٣ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيل سلفينيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثيل سلفينيل methylsulfinyl، مجموعة إيثيل سلفينيل ethylsulfinyl، مجموعة بروبييل سلفينيل propylsulfinyl، مجموعة أيزو بروبييل سلفينيل isopropylsulfinyl، مجموعة بيوتيل سلفينيل butylsulfinyl، مجموعة أيزو بيوتيل سلفينيل isobutylsulfinyl، مجموعة سيك-بيوتيل سلفينيل sec-butylsulfinyl، مجموعة t-بيوتيل سلفينيل tert-butylsulfinyl، مجموعة سيكلو بروبييل سلفينيل cyclopropylsulfinyl، مجموعة سيكلو بيوتيل سلفينيل cyclobutylsulfinyl، مجموعة سيكلو بنتيل سلفينيل cyclopentylsulfinyl وما شابه.

isobutylsulfinyl، مجموعة سيك-بيوتيل سلفينيل sec-butylsulfinyl، مجموعة t-بيوتيل سلفينيل tert-butylsulfinyl، سيكلو مجموعة بروبييل سلفينيل cyclopropylsulfinyl، سيكلو مجموعة بيوتيل سلفينيل cyclobutylsulfinyl، سيكلو مجموعة بنتيل سلفينيل cyclopentylsulfinyl وما شابه.

٥ مجموعة الألكيل سلفونيل C1 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية أو متفرعة سلفونيل بها ١ إلى ٦ ذرة كربون أو مجموعة ألكيل سلفونيل حلقية بها ٣ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيل سلفونيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن ميثيل مجموعة سلفونيل، مجموعة إيثيل سلفونيل، مجموعة بروبييل سلفونيل، مجموعة أيزو بروبييل سلفونيل، مجموعة بيوتيل سلفونيل، مجموعة أيزو بيوتيل سلفونيل، مجموعة سيك-بيوتيل سلفونيل، مجموعة t-بيوتيل سلفونيل، مجموعة سيكلو بروبييل سلفونيل، مجموعة سيكلو بيوتيل سلفونيل، مجموعة سيكلو بنتيل سلفونيل وما شابه.

١٥ المجموعة الحلقية غير المتجانسة في التعبير "مجموعة حلقية غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٥ إلى ٧ ذرات تحتوي على ١ إلى ٤ ذرات مختارة من كبريت، أكسجين، ونيتروجين ذرات. الأمثلة على المجموعة الحلقية غير المتجانسة يمكن أن تتضمن: مجموعات عطرية حلقية غير متجانسة مثل مجموعة فيوريل، مجموعة ثيينيل، مجموعة بيروليل، مجموعة أزينيل، مجموعة بيرازوليل، مجموعة إيميدازوليل، مجموعة أوكسازوليل، مجموعة أيزوكسازوليل، مجموعة ثيازوليل، مجموعة أيزو ثيازوليل، مجموعة ١، ٢، ٣-أوكساديازوليل، مجموعة تريازوليل، مجموعة تترازوليل، مجموعة ثياديازوليل، مجموعة بيرانيل، مجموعة بيريديل، مجموعة بيريدازينيل، مجموعة بيريميدينيل، ومجموعة بيرازينيل؛ مجموعات حلقية غير مشبعة غير متجانسة مثل مجموعة بيرولينيل، مجموعة إيميدازول ينيل، مجموعة بيرازول ينيل، مجموعة داي هيدرو بيرانيل dihydropyranyl، مجموعة داي هيدرو ثيو بيرانيل dihydrothiopyranyl، ومجموعة داي هيدرو بيريديل dihydropyridyl؛ ومجموعات حلقية مشبعة غير متجانسة مثل مجموعة مورفولينيل، مجموعة ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، مجموعة بيروليدينيل pyrrolidinyl،

مجموعة إميذازول إيدينيل imidazolidinyl، مجموعة إميذازول ينيل imidazolinyl، مجموعة بيرازول إيدينيل pyrazolidinyl، مجموعة بيرازول ينيل pyrazolidinyl، مجموعة بيريدينيلى piperidinyl، مجموعة بيريزينيل piperazinyl، مجموعة تتراهيدرو فيورانيل tetrahydrofuranly وما شابه.

٥ "المجموعة الحلقية غير المتجانسة" أعلاه يمكن أن تتصل بمجموعة حلقية أخرى. الأمثلة على المجموعة الحلقية غير المتجانسة المتصلة بمجموعة حلقية أخرى يمكن أن تتضمن مجموعة أيزو بنزو فيورانيل isobenzofuranly، مجموعة بنزوكسازوليل benzoxazolyl، مجموعة بنزو أيزوكسازوليل benzisoxazolyl، مجموعة بنزو ثيازوليل benzothiazolyl، مجموعة بنزو ثيازوليل benzisothiazolyl، مجموعة كرومينايل chromenyl، مجموعة كرومانونيل chromanonyl، مجموعة إكسانثينايل xanthenyl، مجموعة فينوكساثينايل phenoxathiinyl، مجموعة إندوليزينيل indoliziny، مجموعة أيزوإندوليزينيل isoindoliziny، مجموعة إندوليل indolyl، مجموعة إندازوليل indazolyl، مجموعة بيورنيل puriny، مجموعة كوينوليزينيل quinoliziny، مجموعة أيزوكينوليل isoquinolyl، مجموعة كينوليل quinolyl، مجموعة فتالازينيل phthalaziny، مجموعة نافثيريدينيلى naphthyridiny، مجموعة كوينوكساليينيل quinoxaliny، مجموعة كينازولينيل quinazolinyl، مجموعة كاربازوليل carbazolyl، مجموعة كربولينيل carboliny، مجموعة أكرإيدينيلى acridiny، مجموعة أيزو إندولينيل isoindoliny وما شابه.

٢٠ التعبير "مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl أحادية الحلقة monocyclic، ثنائية الحلقة bicyclic، أو ثلاثية الحلقة tricyclic غير عطرية له بنية حلقية ring structure تحتوي على ذرة نيتروجين واحدة على الأقل واختيارياً تحتوي على ذرة أكسجين أو ذرة كبريت ويكون فيها عدد ذرات الكربون التي تشكّل الحلقة (الحلقات) للمجموعة الحلقية يتراوح من ٤ إلى ١٠. الأمثلة على مجموعة السيكلو ألكيل غير المتجانسة التي بها C3 إلى C10 يمكن أن تتضمن مجموعة أزيثيدينيلى، مجموعة بيروليدينيلى، مجموعة بيبرايديلى، مجموعة بيبرازيل piperazyl، مجموعة مورفوليل morpholyl وما شابه.

مجموعة السيكلو ألكيل C3 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و"مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة هيدروكربون hydrocarbon مشبعة أحادية الحلقة بها ٣ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة السيكلو ألكيل C3 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة سيكلو بروبييل cyclopropyl، مجموعة سيكلو بيوتيل cyclobutyl، مجموعة سيكلو بنتيل cyclopentyl، مجموعة سيكلو هكسيل cyclohexyl وما شابه.

مجموعة السيكلو الألكوكسي C3 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و"مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكوكسي حلقيّة بها ٣ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة السيكلو الألكوكسي C3 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة سيكلو بروبيل أوكسي cyclopropyloxy، مجموعة سيكلو بيوتيل أوكسي cyclobutyloxy، مجموعة سيكلو بنتيل أوكسي cyclopentyloxy، ومجموعة سيكلو هكسيل أوكسي cyclohexyloxy.

مجموعة الألكنيل C2 إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكنيل C2 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و"مجموعة ألكنيل C2 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة هيدروكربون غير مشبعة خطية أو متفرعة بها ٢ إلى ٦ ذرة كربون وبها رابطة مزدوجة double bond واحدة على الأقل. الأمثلة على مجموعة الألكنيل C2 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة فينيل vinyl، مجموعة ٢-بروبينيل 2-propenyl، مجموعة ١-بروبينيل 1-propenyl، مجموعة ٣-بروبينيل 3-propenyl، مجموعة ١-بيوتين-١-يل 1-buten-1-yl، مجموعة ١-بيوتين-٢-يل 1-buten-2-yl، مجموعة ١-بيوتين-٣-يل 1-buten-3-yl، مجموعة ١-بيوتين-٤-يل 1-buten-4-yl، مجموعة ٢-بيوتين-١-يل 2-buten-1-yl، مجموعة ٢-بيوتين-٢-يل 2-buten-2-yl، مجموعة ١-بنتن-١-يل 1-penten-1-yl، مجموعة ١-بنتن-٢-يل 1-penten-2-yl، مجموعة ١-بنتن-٣-يل 1-penten-3-yl، مجموعة ٢-بنتن-١-يل 2-penten-1-yl، مجموعة ٢-بنتن-٢-يل 2-penten-2-yl، مجموعة ٢-بنتن-٣-يل 2-penten-3-yl، مجموعة ١-هكسين-١-يل 1-hexen-1-yl، مجموعة ١-

C

)

15

2.

هكسين-٢-يل 1-hexen-2-yl، مجموعة ١-هكسين-٣-يل 1-hexen-3-yl، مجموعة ٢-ميثيل-١-بروبين-١-يل 2-methyl-1-propen-1-yl وما شابه.

٥ "مجموعة الألكينيل C2 إلى C6" في التعبير "مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة هيدروكربون غير مشبعة خطية أو متفرعة بها ٢ إلى ٦ ذرة كربون وبها رابطة واحدة ثلاثية على الأقل. الأمثلة على مجموعة الألكينيل C2 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة إيثينيل ethynyl، مجموعة ١-بروبينيل 1-propynyl، مجموعة ٢-بروبينيل 2-propynyl، مجموعة ١-بيوتينيل 1-butynyl، مجموعة ٢-بيوتينيل 2-butynyl، مجموعة ٣-بيوتينيل 3-butynyl، مجموعة ٣-ميثيل-١-بروبينيل 3-methyl-1-propynyl، مجموعة ٢-ميثيل-٣-بروبينيل 2-methyl-3-propynyl، مجموعة ١-بنتينيل 1-pentynyl، مجموعة ١-هكسينيل 1-hexynyl، مجموعة ١، ٣-هكسان داي ينيل 1,3-hexanediynyl، مجموعة ١، ٥-هكسان داي ينيل 1,5-hexanediynyl وما شابه.

١٥ مجموعة الألكوكسي كربونيل C1 alkoxycarbonyl إلى C6 في المصطلحات "مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال" و "مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكوكسي خطية أو متفرعة كربونيل بها ١ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكوكسي كربونيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثوكسي كربونيل methoxycarbonyl، مجموعة إيثوكسي كربونيل ethoxycarbonyl، مجموعة بروبوكسي كربونيل propoxycarbonyl، مجموعة أيزوبروبوكسي كربونيل isopropoxycarbonyl، مجموعة أيزو بيوتوكسي كربونيل isobutoxycarbonyl، مجموعة ٢-بيوتوكسي كربونيل 2-tert-butoxycarbonyl، مجموعة ٣-بيوتوكسي كربونيل 3-tert-butoxycarbonyl، مجموعة بنتيل أوكسي كربونيل pentyloxycarbonyl، مجموعة هكسيل أوكسي كربونيل hexyloxycarbonyl وما شابه. الأمثلة المفضلة منها يمكن أن تتضمن مجموعة ميثوكسي كربونيل ومجموعة t-بيوتوكسي كربونيل.



التعبير "مجموعة هالو-ألكوكسي C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها استبدال ب ١ إلى ٥ ذرات هالوجين من النوع نفسه أو أنواع مختلفة. الأمثلة على مجموعة الهالو-ألكوكسي C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة فلورو ميثوكسي fluoromethoxy، مجموعة داي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy، مجموعة تري فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy، مجموعة ٢-فلورو إيثوكسي 2-fluoroethoxy، مجموعة ٢-كلورو إيثوكسي 2-chloroethoxy، مجموعة ٢، ٢-داي فلورو إيثوكسي 2,2-difluoroethoxy، مجموعة ١، ١-داي فلورو إيثوكسي 1,1-difluoroethoxy، مجموعة ١، ٢-داي فلورو إيثوكسي 1,2-difluoroethoxy، مجموعة ٢، ٢، ٢-تري فلورو إيثوكسي 2,2,2-trifluoroethoxy، مجموعة ١، ١، ٢، ٢، ٢-بنثا فلورو إيثوكسي 1,1,2,2,2-pentafluoroethoxy، مجموعة ٢، ٢، ٢-تري كلورو إيثوكسي 2,2,2-trichloroethoxy، مجموعة ٣-فلورو بروبوكسي 3-fluoropropoxy، مجموعة ٢-فلورو بروبوكسي 2-fluoropropoxy، مجموعة ١-فلورو بروبوكسي 1-fluoropropoxy، مجموعة ٣، ٣-داي فلورو بروبوكسي 3,3-difluoropropoxy، مجموعة ٢، ٢-داي فلورو بروبوكسي 2,2-difluoropropoxy، مجموعة ١، ١-داي فلورو بروبوكسي 1,1-difluoropropoxy، مجموعة ٤-فلورو بيوتوكسي 4-fluorobutoxy، مجموعة ٥-فلورو بنت أوكسي 5-fluoropentoxy، مجموعة ٦-فلورو هكسيل أوكسي 6-fluorohexyloxy وما شابه.

التعبير "مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال بمجموعة هيدروكسي. الأمثلة على مجموعة الهيدروكسي ألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ٢-هيدروكسي إيثيل 2-hydroxyethyl، مجموعة ١-هيدروكسي إيثيل 1-hydroxyethyl، مجموعة ٣-هيدروكسي بروبيل 3-hydroxypropyl، مجموعة ٢-هيدروكسي بروبيل 2-hydroxypropyl، مجموعة ١-هيدروكسي بروبيل 1-hydroxypropyl، مجموعة ٤-هيدروكسي بيوتيل 4-hydroxybutyl، مجموعة ٣-هيدروكسي بيوتيل 3-hydroxybutyl، مجموعة ٢-هيدروكسي بيوتيل 2-hydroxybutyl، مجموعة ١-هيدروكسي بيوتيل 1-hydroxybutyl، مجموعة ٥-هيدروكسي بنتيل 5-hydroxypentyl، مجموعة ٦-هيدروكسي هكسيل 6-hydroxyhexyl وما شابه.

الأمثلة على "مجموعة الألكيلين داي أوكسي alkylendioxy بها C1 إلى C2" كما هو مستخدم هنا يمكن أن تتضمن مجموعة ميثيلين داي أوكسي methylenedioxy (-O-CH<sub>2</sub>-O-) ومجموعة إيثيلين داي أوكسي ethylenedioxy (-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-).

التعبير "مجموعة ألكيلين C2 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني سلسلة هيدروكربون مشبعة ثنائية التكافؤ divalent خطية أو متفرعة بها ٢ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيلين C2 إلى C6 يمكن أن تتضمن -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, وما شابه. الأمثلة المفضلة منها يمكن أن تتضمن -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, وما شابه.

التعبير "مجموعة ألكيلين بها C3 إلى C5" كما هو مستخدم هنا يعني سلسلة هيدروكربون مشبعة ثنائية التكافؤ خطية أو متفرعة بها ٣ إلى ٥ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيلين بها C3 إلى C5 يمكن أن تتضمن -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, وما شابه.

التعبير "مجموعة أريل أوكسي" كما هو مستخدم هنا يعني عطرية مجموعة هيدروكربون ألكوكسي بها ٦ إلى ١٤ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الأريل أوكسي يمكن أن تتضمن مجموعة فينيل أوكسي phenyloxy، مجموعة إندنيل أوكسي indenyloxy، مجموعة نافثيل أوكسي naphthyloxy، مجموعة فينانثرينيل أوكسي phenanthrenyloxy، مجموعة انثراسينيل أوكسي anthracenyloxy وما شابه.

التعبير "مجموعة كربوكسي ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال بحمض كربوكسيلي. الأمثلة على مجموعة الكربوكسي ألكيل C1 إلى C6

يمكن أن تتضمن مجموعة كربوكسي ميثيل carboxymethyl، مجموعة ٢-كربوكسي إيثيل 2-carboxyethyl، مجموعة ٢-كربوكسي بروبيل 2-carboxypropyl، مجموعة ٣-كربوكسي بروبيل 3-carboxypropyl، مجموعة ٤-كربوكسي بيوتيل 4-carboxybutyl، مجموعة ٥-كربوكسي بنتيل 5-carboxypentyl، مجموعة ٦-كربوكسي هكسيل 6-carboxyhexyl وما شابه.

٥

التعبير "مجموعة كربامويل ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال بمجموعة كربامويل. الأمثلة على مجموعة الكربامويل ألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة كربامويل ميثيل، مجموعة ٢-كربامويل إيثيل 2-carbamoyl ethyl، مجموعة ٢-كربامويل بروبيل 2-carbamoyl propyl، مجموعة ٣-كربامويل بروبيل 3-carbamoyl propyl، مجموعة ٤-كربامويل بيوتيل 4-carbamoyl butyl، مجموعة ٥-كربامويل بنتيل 5-carbamoyl pentyl، مجموعة ٦-كربامويل هكسيل 6-carbamoyl hexyl وما شابه.

١٠

التعبير "مجموعة مونو ألكيل C1 إلى C6 كربامويل ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال بمجموعة كربامويل يكون فيها ذرة هيدروجين واحدة في مجموعة الأمين بها استبدال بمجموعة ألكيل C1 إلى C6. الأمثلة على مجموعة المونو ألكيل C1 إلى C6 كربامويل ألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة N-ميثيل كربامويل ميثيل N-methylcarbamoylmethyl، مجموعة N-إيثيل كربامويل ميثيل N-ethylcarbamoylmethyl، مجموعة ٢-(N-ميثيل كربامويل) إيثيل 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٢-(N-إيثيل كربامويل) إيثيل 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٢-(N-بروبيل كربامويل) إيثيل 2-(N-propylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٣-(N-ميثيل كربامويل) بروبيل 3-(N-methylcarbamoyl)propyl، مجموعة ٤-(N-إيثيل كربامويل) بيوتيل 4-(N-ethylcarbamoyl)butyl، مجموعة ٥-(N-إيثيل كربامويل) بنتيل 5-(N-ethylcarbamoyl)pentyl، مجموعة ٦-(N-بروبيل كربامويل) هكسيل 6-(N-propylcarbamoyl)hexyl وما شابه.

٢٥

التعبير "مجموعة داي ألكيل كربامويل C1 dialkylcarbamoyl إلى C6 ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال بمجموعة كربامويل يكون فيها ذرتي هيدروجين في مجموعة الأمين بها استبدال بمجموعات ألكيل C1 إلى C6. الأمثلة على مجموعة الداى ألكيل كربامويل C1 إلى C6 ألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة N، N-داى ميثيل كربامويل ميثيل N,N-dimethylcarbamoylmethyl، مجموعة N-إيثيل-N-ميثيل كربامويل ميثيل N-ethyl-N-methylcarbamoylmethyl، مجموعة ٢-(N، N)، N-داى ميثيل (كربامويل) إيثيل (N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٢-(N-إيثيل-N-ميثيل (كربامويل) إيثيل (N-ethyl-N-methylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٢-(N-ميثيل-N-بروبيل (كربامويل) إيثيل (N-methyl-N-propylcarbamoyl)ethyl، مجموعة ٣-(N، N)، N-داى ميثيل (كربامويل) بروبييل (N,N-dimethylcarbamoyl)propyl، مجموعة ٤-(N، N)، N-داى إيثيل (كربامويل) بيوتيل (N,N-diethylcarbamoyl)butyl، مجموعة ٥-(N-إيثيل-N-بروبيل (كربامويل) بنتيل (N-ethyl-N-propylcarbamoyl)pentyl، مجموعة ٦-(N، N)، N-داى بروبييل (كربامويل) هكسيل (N,N-dipropylcarbamoyl)hexyl وما شابه.

١٥ التعبير "مجموعة ألكيل أمين C1 alkylamino إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة أمين يكون فيها ذرة أو ذرتي هيدروجين في مجموعة الأمين بها استبدال بمجموعات ألكيل خطية أو متفرعة بها ١ إلى ٦ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيل أمين C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة ميثيل أمين methylamino، مجموعة إيثيل أمين ethylamino، مجموعة بروبييل أمين propylamino، مجموعة أيزو بروبييل أمين isopropylamino، مجموعة بيوتيل أمين butylamino، مجموعة أيزو بيوتيل أمين isobutylamino، مجموعة سيك-بيوتيل أمين sec-butylamino، مجموعة t-بيوتيل أمين tert-butylamino، مجموعة بنتيل أمين pentylamino، مجموعة أيزو بنتيل أمين isopentylamino، مجموعة نيو بنتيل أمين neopentylamino، مجموعة ١-ميثيل بيوتيل أمين 1-methylbutylamino، مجموعة ٢-ميثيل بيوتيل أمين 1-methylbutylamino، مجموعة ١، ٢-داى ميثيل بروبييل أمين 1,2-dimethylpropylamino، مجموعة هكسيل أمين hexylamino، مجموعة أيزو هكسيل أمين

isohexylamino، مجموعة داي ميثيل أمين dimethylamino، مجموعة داي إيثيل أمين  
diethylamino، مجموعة N-إيثيل-N-ميثيل أمين diethylamino، مجموعة N-إيثيل-N-  
بروبيل أمين N-ethyl-N-propylamino وما شابه.

التعبير "مجموعة أسيل أمين C1 acylamino إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة  
أمين بها استبدال بأسيل C1 إلى C6. الأمثلة على مجموعة الأسيل أمين C1 إلى C6 يمكن أن  
تتضمن مجموعة فورمايل أمين formylamino، مجموعة أسيتيل أمين acetylamin، مجموعة  
بروبانويل أمين propanoylamino، مجموعة بيوتانويل أمين butanoylamino، مجموعة  
بنتانويل أمين pentanoylamino، مجموعة هكسانويل أمين hexanoylamino وما شابه.

التعبير "مجموعة ألكيل C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية أو متفرعة  
بها ١ إلى ٣ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكيل C1 إلى C3 يمكن أن تتضمن مجموعة  
ميثيل، مجموعة إيثيل، مجموعة بروبيل، ومجموعة أيزو بروبيل.

التعبير "مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكوكسي خطية أو  
متفرعة بها ١ إلى ٣ ذرة كربون. الأمثلة على مجموعة الألكوكسي C1 إلى C3 يمكن أن تتضمن  
مجموعة ميثوكسي، مجموعة إيثوكسي، مجموعة بروبوكسي، ومجموعة أيزو بروبوكسي.

التعبير "مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل خطية  
أو متفرعة بها ١ إلى ٤ ذرة كربون وبها استبدال بمجموعة هيدروكسي. الأمثلة على مجموعة  
الألكيل هيدروكسي C1 إلى C4 يمكن أن تتضمن مجموعة ٢-هيدروكسي إيثيل، مجموعة ١-  
هيدروكسي إيثيل، مجموعة ٣-هيدروكسي بروبيل، مجموعة ٢-هيدروكسي بروبيل، مجموعة ١-  
هيدروكسي بروبيل، مجموعة ٤-هيدروكسي بيوتيل، مجموعة ٣-هيدروكسي بيوتيل وما شابه.

التعبير "مجموعة كربوكسي ألكيل C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1  
إلى C3 بها استبدال بحمض كربوكسيلي. الأمثلة على مجموعة الكربوكسي ألكيل C1 إلى C3  
يمكن أن تتضمن مجموعة كربوكسي ميثيل، مجموعة ٢-كربوكسي إيثيل، مجموعة ٢-كربوكسي  
بروبيل، مجموعة ٣-كربوكسي بروبيل وما شابه.

التعبير "مجموعة كربامويل ألكيل C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C3 بها استبدال بمجموعة كربامويل. الأمثلة على مجموعة الكربامويل ألكيل C1 إلى C3 يمكن أن تتضمن مجموعة كربامويل ميثيل، مجموعة ٢-كربامويل إيثيل، مجموعة ٢-كربامويل بروبييل، مجموعة ٣-كربامويل بروبييل وما شابه.

٥ التعبير "مجموعة مونو ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C3 بها استبدال بمجموعة كربامويل يكون فيها ذرة هيدروجين واحدة في مجموعة الأمين بها استبدال بمجموعة ألكيل C1 إلى C2. الأمثلة على مجموعة المونو ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3 يمكن أن تتضمن مجموعة N-ميثيل كربامويل ميثيل، مجموعة N-إيثيل كربامويل ميثيل، مجموعة ٢-(N-ميثيل كربامويل) إيثيل، مجموعة ٢-(N-إيثيل كربامويل) إيثيل، مجموعة ٣-(N-ميثيل كربامويل) بروبييل وما شابه. ١٠

التعبير "مجموعة داي ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C3 بها استبدال بمجموعة كربامويل يكون فيها ذرتي هيدروجين في مجموعة الأمين بها استبدال بمجموعات ألكيل C1 إلى C2. الأمثلة على مجموعة الداي ألكيل كربامويل C1 إلى C2 ألكيل C1 إلى C3 يمكن أن تتضمن مجموعة N، N-داي ميثيل كربامويل ميثيل، مجموعة N-إيثيل-N-ميثيل كربامويل ميثيل، مجموعة ٢-(N، N-داي ميثيل كربامويل) إيثيل، مجموعة ٢-(N-إيثيل-N-ميثيل كربامويل) إيثيل، مجموعة ٣-(N، N-داي ميثيل كربامويل) بروبييل، مجموعة ٣-(N، N-داي إيثيل كربامويل) بروبييل وما شابه. ١٥

الأمثلة على "مجموعة هيدروكربون حلقية عطرية" كما هو مستخدم هنا يمكن أن تتضمن مجموعة فينيل، مجموعة إندنيل، مجموعة ١-نافثيل، مجموعة ٢-نافثيل، مجموعة أزولينيل، مجموعة هبتالينيل، مجموعة باي فينيل، مجموعة إنداسينيل، مجموعة أسيناقتيل، مجموعة فلورنيل، مجموعة فينالينيل، مجموعة فينانثرينيل، مجموعة انثراسينيل، مجموعة بنزو سيكلو أوكتينيل benzocyclooctenyl وما شابه. ٢٠

التعبير "مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة" كما هو مستخدم هنا يعني بنية حلقية عطرية تحتوي على ذرة نيتروجين، ذرة أكسجين، أو ذرة كبريت. الأمثلة على المجموعة العطرية الحلقية

غير المتجانسة يمكن أن تتضمن مجموعة فيوريل، مجموعة ثينيل، مجموعة بيروليل، مجموعة أزينيل، مجموعة بيرازوليل، مجموعة إميزازوليل، مجموعة أوكسازوليل، مجموعة أيزوكسازوليل، مجموعة ثيازوليل، مجموعة أيزو ثيازوليل، مجموعة ١، ٢، ٣-أوكساديازوليل، مجموعة تريازوليل، مجموعة تترازوليل، مجموعة ثياديازوليل، مجموعة بيرانيل، مجموعة بيريديل، مجموعة بيريدازينيل، مجموعة بيريميدينيل، مجموعة بيرازينيل وما شابه. "المجموعة الحلقية غير المتجانسة" أعلاه يمكن أن تتصل بمجموعة حلقية أخرى. الأمثلة على المجموعة الحلقية غير المتجانسة المذكورة يمكن أن تتضمن مجموعة أيزو بنزو فيورانيل isobenzofuranyl، مجموعة بنزوكسازوليل benzoxazolyl، مجموعة بنز أيزوكسازوليل benzisoxazolyl، مجموعة بنز ثيازوليل benzothiazolyl، مجموعة بنز أيزو ثيازوليل benzisothiazolyl، مجموعة كرومينيل chromenyl، مجموعة كرومانونيل chromanonyl، مجموعة إكسانثينيل xanthenyl، مجموعة فينوكساثينيل phenoxathiinyl، مجموعة إندوليزينيل indolizinyل، مجموعة أيزوإندوليزينيل isoindolizinyل، مجموعة إندوليل indolyl، مجموعة إندازوليل indazolyl، مجموعة بيورنيل، مجموعة كوينوليزينيل quinolizinyل، مجموعة أيزوكينوليل isoquinolyl، مجموعة كينوليل quinolyl، مجموعة فثالازينيل phthalazinyل، مجموعة نافثيريدينيل naphthyridinyل، مجموعة كوينوكساليينيل quinoxalinyل، مجموعة كينازولينييل quinazolinyل، مجموعة كاربازوليل carbazolyl، مجموعة كربولينيل carbolinyل، مجموعة أكرإيدينيل acridinyل، مجموعة أيزو إندولينيل isoindolinyل وما شابه.

التعبير "مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6" كما هو مستخدم هنا يعني مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها استبدال ب ١ إلى ٥ ذرات هالوجين من النوع نفسه أو أنواع مختلفة. الأمثلة على مجموعة الهالو-ألكيل C1 إلى C6 يمكن أن تتضمن مجموعة فلورو ميثيل، مجموعة داي فلورو ميثيل، مجموعة تري فلورو ميثيل، مجموعة ٢-فلورو إيثيل، مجموعة ٢-كلورو إيثيل، مجموعة ٢، ٢-داي فلورو إيثيل، مجموعة ١، ١-داي فلورو إيثيل، مجموعة ١، ٢-داي فلورو إيثيل، مجموعة ١، ٢، ٢-بنزنا فلورو إيثيل، مجموعة ٢، ٢، ٢-تريازوليل، مجموعة ٣-فلورو بروبييل، مجموعة ٢-فلورو بروبييل، مجموعة ١-فلورو بروبييل، مجموعة ٣، ٣-داي فلورو بروبييل، مجموعة ٢، ٢-داي فلورو بروبييل، مجموعة ١، ١-داي

فلورو بروبيل، مجموعة ٤-فلورو بيوتيل، مجموعة ٥-فلورو بنتيل، مجموعة ٦-فلورو هكسيل وما شابه.

لم يتم فرض قيود معينة على المجموعات المقبولة كـ "مجموعة/مجموعات استبدال" في "مجموعة الفينيل التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "المجموعة العطرية الحلقية غير المتجانسة المكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "المجموعة العطرية ثنائية الحلقة غير المتجانسة التي بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، و"المجموعة الحلقية غير المتجانسة التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، طالما أن مجموعة/مجموعات الاستبدال عبارة عن مجموعة/مجموعات الاستبدال المعروفة بوجه عام. الأمثلة

١٠ على مجموعة/مجموعات استبدال المذكورة يمكن أن تتضمن ذرات هالوجين، مجموعة أمين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة نيترو، مجموعة كربوكسي، مجموعات ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة فورمايل، مجموعات أسيل C1 إلى C6، مجموعات ألكيل C1 إلى C6، مجموعات ألكيل أمين C1 إلى C6، مجموعات ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعات ألكيل ثيو C1 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل غير متجانسة مكوّنة من ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون حلقية عطرية بها اختياريًا ذرة هالوجين، مجموعات عطرية حلقية غير متجانسة، مجموعات ألكيل كربونيل أمين C1 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل كربونيل أمين C3 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل كربونيل أمين غير متجانسة مكوّنة من ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون كربونيل أمين حلقية عطرية، مجموعات كربونيل أمين عطرية حلقية غير متجانسة وما شابه.

٢٠ لم يتم فرض قيود معينة على المجموعات المقبولة كـ "مجموعة/مجموعات الاستبدال" في "مجموعة الألكوكسي C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "مجموعة الألكيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "مجموعة الأسيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "مجموعة الألكيل سلفانيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "مجموعة الألكيل سلفينيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال"، "مجموعة الألكيل سلفونيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا

٢٥



- مجموعة/مجموعات استبدال، "مجموعة السيكلو ألكيل C3 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، "مجموعة السيكلو ألكوكسي C3 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، "مجموعة الألكنيل C2 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، "مجموعة الألكوكسي كربونيل C1 إلى C6 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، "مجموعة الألكيل عطرية حلقية غير متجانسة C1 إلى C3 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، "و"مجموعة الألكيل فينيل C1 إلى C3 التي بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، " طالما أن مجموعة/مجموعات الاستبدال تعد مجموعة/مجموعات استبدال معروفة بوجه عام. الأمثلة على مجموعة/مجموعات استبدال المذكورة يمكن أن تتضمن ذرات هالوجين، مجموعة أمين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة نيترو nitro، مجموعة كربوكسي، مجموعات ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة فورمايل، مجموعات أسيل C1 إلى C6، مجموعات ألكيل C1 إلى C6، مجموعات ألكيل أمين C1 إلى C6، مجموعات ألكيل أمين C1 إلى C6، مجموعات داي ألكيل أمين C1 إلى C6، مجموعات ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعات ألكيل ثيو C1 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل C3 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل غير متجانسة ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون حلقية عطرية بها اختياريًا ذرة هالوجين، مجموعات عطرية حلقية غير متجانسة، مجموعات ألكيل كربونيل أمين C1 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل كربونيل أمين C3 إلى C6، مجموعات سيكلو ألكيل غير متجانسة ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون كربونيل أمينو حلقية عطرية، مجموعات كربونيل أمين عطرية حلقية غير متجانسة وما شابه.

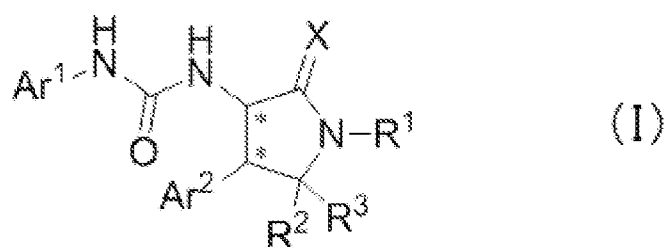
فيما يلي في هذه الوثيقة، سيتم وصف النموذج الحالي بتفصيل أكثر.

- ٢٠ فيما يلي، وصف تعريفات المجموعات الوظيفية المتضمنة في الصيغ العامة يمكن حذفه، والتعريفات الموصوفة بالفعل يمكن إدراجها بدلاً من ذلك. تشير التعريفات المدرجة إلى التعريفات في وصف النموذج التالي.

بالنسبة لتعريفات المجموعات الوظيفية المتضمنة بالصيغ العامة، يكون تعريف الرمز مشتركًا للصيغ العامة التي تحتوي على هذا الرمز، ما لم يذكر خلاف ذلك.

يتعلق النموذج الحالي بمركب اليوريا الذي يتم تمثيله بالصيغة العامة التالية (I) أو ملح مقبول دوائياً منه.

[الصيغة الكيميائية ١١]



٥ في الصيغة (I)، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة فينيل بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

١٠ AR2 تكون عبارة عن مجموعة فينيل بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال (فيما عدا مجموعة فينيل بها استبدال بذرة هالوجين فقط)، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

١٥ X تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (أ)، (ب)، (ج)،

(أ) ذرة أكسجين أو ذرة كبريت،

(ب) NR4، و

(ج) NOR4، حيث،

عندما X تكون عبارة عن ب) أو ج)، R4 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛ ٥

R2 و R3 تكون كلٌّ على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال أو R2 و R3 تتخذ صورة مجموعة ألكيلين C2 إلى C6؛ و كل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

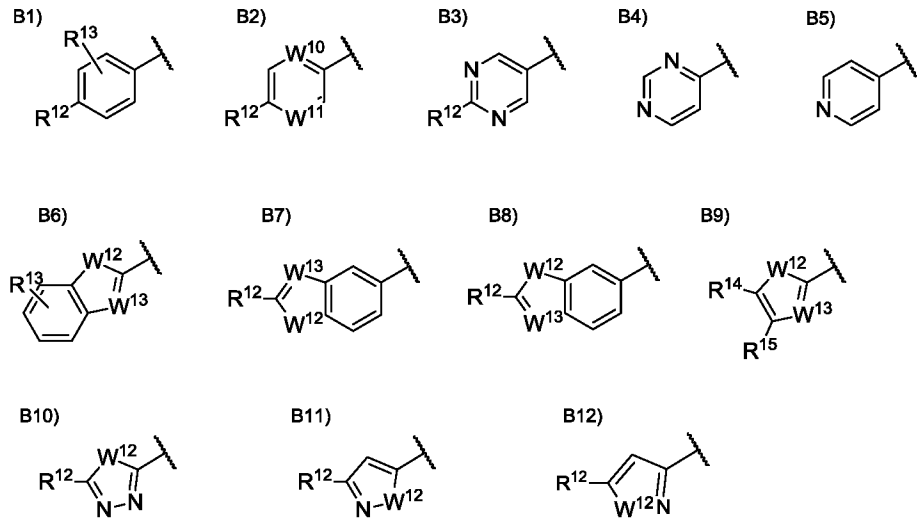
التعبير "على حدة" يعني وجود اثنين على الأقل من مجموعات الاستبدال يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة. ١٠

في المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائيًا منه، تكون مجموعات الاستبدال المفضلة كما يلي.

يفضل، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (B1)، (B2)، (B3)، (B4)، (B5)، (B6)، (B7)، (B8)، (B9)، (B10)، (B11)، و (B12).

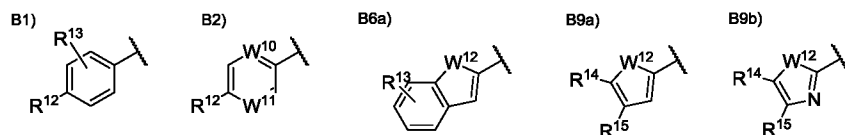
[الصيغة الكيميائية ١٢]

١٥



يفضّل أكثر، Ar1 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (B1)، (B2، (B6a، (B9a، و(B9b).

### [الصيغة الكيميائية ١٣]



- ٥ R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكيل C3 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكوكسي C3 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل C2 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي كربونيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، -NR10R11، -CONR10R11، مجموعة أريل أوكسي، أو مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. عندما R12 تكون عبارة عن -CONR10R11 أو -NR10R11، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10.

R13 يمكن أن تكون ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6.

عندما Ar1 تكون عبارة عن B1)، كلٌّ من R12 و R13 تكون عبارة عن أيٍّ من المجموعات الوظيفية الموصوفة أعلاه، أو R12 و R13 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين بها C3 إلى C5 أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي بها C1 إلى C2.

R14 و R15 تكون كلٌّ على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6.

واحدة من W10 و W11 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين، وتكون الأخرى عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين.

W12 تكون عبارة عن ذرة أكسجين، ذرة كبريت، أو R16-N. عندما W12 تكون عبارة عن N-R16، R16 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6.

W13 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين.

يفضّل، واحدة من W10 و W11 تكون عبارة عن N، وتكون الأخرى عبارة عن CH.

W12 تكون عبارة عن يفضّل ذرة أكسجين أو ذرة كبريت. W12 يفضّل أكثر أن تكون ذرة كبريت.

W13 تكون عبارة عن يفضّل CH.

يفضّل، R12 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. R12 يفضّل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 ويفضّل أكثر تحديدًا ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة سيانو، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3.

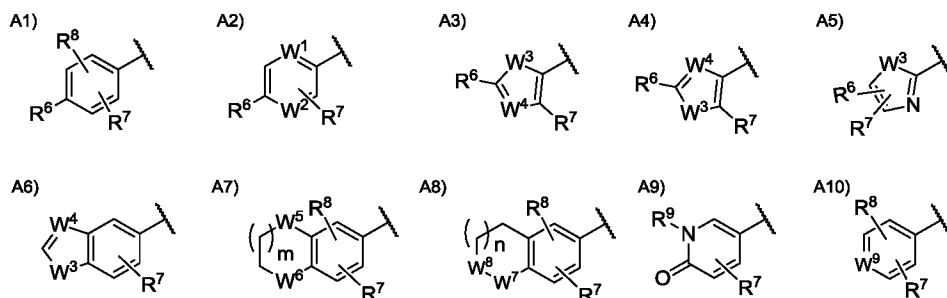
يفضّل، R13 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6. يفضّل أكثر أن تكون R13 عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، أو ذرة كلور.

يفضَّل، R14 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة ألكيل C1 إلى C3، مجموعة ميثوكسي، أو مجموعة إيثوكسي.

يفضَّل أن تكون R15 عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة فلور، أو ذرة كلور ويفضَّل تحديدًا ذرة هيدروجين.

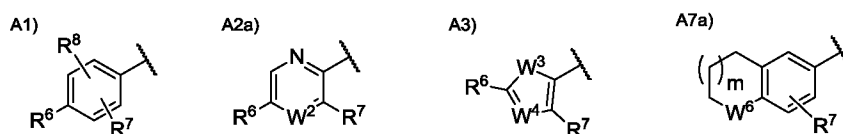
٥. يفضَّل، AR2 تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (A1)، (A2)، (A3)، (A4)، (A5)، (A6)، (A7)، (A8)، (A9)، و(A10).

[الصيغة الكيميائية ١٤]



AR2 يفضَّل أكثر أن تكون مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (A1)، (A2a)، (A3)، و(A7a).

[الصيغة الكيميائية ١٥]



W1 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين أو CH بها استبدال اختياري بذرة هيدروجين، بذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال.

١٥ W2 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين.

W3 تكون عبارة عن ذرة أكسجين، ذرة كبريت، أو NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6.

W4 تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين.

W5 تكون عبارة عن CH<sub>2</sub>، ذرة أكسجين، أو ذرة كبريت.

W6 تكون عبارة عن C=O، CH<sub>2</sub>، CF<sub>2</sub>، CHOH، NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6، SO<sub>2</sub>، SO، ذرة أكسجين، أو ذرة كبريت.

٥ W7 تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 أو C=O.

W8 تكون عبارة عن C=O عندما W7 تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 و NH يكون بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C1 إلى C6 عندما W7 تكون عبارة عن C=O.

W9 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين أو N=O.

- ١٠ R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة حلقة غير متجانسة بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>، أو -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. عندما R6 تكون عبارة عن -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> أو -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و R<sub>11</sub> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو R<sub>10</sub> و R<sub>11</sub> يمكن أن تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة بها C3 إلى C10.
- ٢٠

R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال.

R8 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. ٥

R9 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6.

m تكون عبارة عن صفر أو ١.

n تكون عبارة عن صفر أو ١.

عندما AR2 تكون عبارة عن A1)، توليفات مجموعات الاستبدال R6، R7 و R8 تستثني توليفة ذرة هيدروجين وذرة هالوجين. ١٠

يفضّل، W1 تكون عبارة عن CH أو N. W1 تكون عبارة عن يفضّل أكثر N.

يفضّل، W2 تكون عبارة عن CH أو N. W2 يفضّل أكثر أن تكون CH.

يفضّل، W3 تكون عبارة عن ذرة أكسجين أو ذرة كبريت. W3 يفضّل أكثر أن تكون ذرة كبريت.

يفضّل، W5 تكون عبارة عن CH2 أو O.

يفضّل، W6 تكون عبارة عن C=O، CH2، CF2، CHOH، أو ذرة أكسجين. W6 يفضّل أكثر ١٥

أن تكون C=O، CH2، CHOH، أو ذرة أكسجين ويفضّل تحديدًا ذرة أكسجين.

يفضّل، W9 تكون عبارة عن ذرة نيتروجين.

يفضّل، m تكون عبارة عن صفر.

يفضّل، R6 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة سيانو، مجموعة ألكيل C1

إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا ٢٠

مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة هالو-ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة أسيل C1 إلى C6



بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، -CONR10R11-، أو -NR10R11-.

يفضّل، عندما R6 تكون عبارة عن -CONR10R11- أو -NR10R11-، R10 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة أسيل C1 إلى C6 و R11 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6، أو R10 و R11 يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل، مجموعة بيريدينيل، مجموعة بيريزينيل، أو مجموعة مورفولينيل.

R6 تكون عبارة يفضّل أكثر ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، مجموعة سيانو، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكيل سلفانيل C1 إلى C6، أو مجموعة ألكيل سلفينيل C1 إلى C6 ويفضّل تحديدًا مجموعة سيانو، مجموعة إيثيل، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3.

يفضّل، R7 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. R7 يفضّل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3 ويفضّل تحديدًا ذرة هيدروجين، ذرة فلور، أو ذرة كلور.

يفضّل، R8 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال. R8 يفضّل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C6 ويفضّل تحديدًا ذرة هيدروجين، ذرة فلور، ذرة كلور، أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3.

يفضّل، R9 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة ميثيل، أو مجموعة إيثيل.

يفضّل، X تكون عبارة عن ذرة أكسجين، NOH، -N (مجموعة ألكيل C1 إلى C3)، -O-N (مجموعة ألكيل C1 إلى C3)، أو -O-N (مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4). X يفضّل أكثر أن تكون ذرة أكسجين، NMe، NOME، NOH، أو NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH ويفضّل تحديدًا ذرة أكسجين.

يفضّل، R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكيل C1 إلى C6، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C6، مجموعة هالو-ألكيل C1 إلى C6، مجموعة هيدروكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة كربوكسي ألكيل C1 إلى C6، مجموعة كربامويل ألكيل C1 إلى C6، مجموعة مونو ألكيل كربامويل ألكيل C1 إلى C6، أو مجموعة داي ألكيل كربامويل ألكيل C1 إلى C6. R1 يفضل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين، مجموعة هيدروكسي، مجموعة ألكيل C1 إلى C6 إلى C3، مجموعة ألكوكسي C1 إلى C3، أو مجموعة ألكيل هيدروكسي C1 إلى C4 ويفضّل تحديدًا ذرة هيدروجين، مجموعة ميثيل، مجموعة إيثيل، أو هيدروكسي مجموعة إيثيل.

يفضّل، R2 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3. R2 يفضل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثيل ويفضّل تحديدًا ذرة هيدروجين.

يفضّل، R3 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1 إلى C3. R3 يفضل أكثر أن تكون ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثيل ويفضّل تحديدًا ذرة هيدروجين.

الأمثلة المفضلة على المركب وفقًا للنموذج الحالي يمكن أن تتضمن المركبات التالية:

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٣(S\*)، ٤(R\*)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريا؛

١٥ (-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٣(S\*)، ٤(R\*)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريا؛

(-)-١-(٣، ٤-داي فلورو فينيل)-٣-[٣(S\*)، ٤(R\*)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريا؛

(-)-١-(٢، ٤-داي فلورو فينيل)-٣-[٣(S\*)، ٤(R\*)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريا؛

(-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[٣(S\*)، ٤(R\*)]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريا؛

(-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٤-ميټوكسي فينيل)-١-ميټيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٤-ميټوكسي فينيل)-١-ميټيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

٥ (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٣-فلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢-فلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

١٠ ١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢-كلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٤-ميټوكسي-٢-ميټيل فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

١٥ (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢، ٥-داي فلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٣، ٥-داي فلورو-٤-ميټوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

٢٠ (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(R\*، S\*٣)-٤-(٢، ٦-فلورو-٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-۱-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۷-فلورو کرومان-۶-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(-۴)-  
فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۳-فلورو-۵-میثوکسی بیریدین-۲-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(-۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۵ (-)-۱-(-۴-فلورو فینیل)-۳-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۵-میثوکسی ثیو فین-۲-یل)-۲-اؤکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(-۴-فلورو فینیل)-۳-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۴-میثیل ثیو فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

۱۰ (-)-۱-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(-۴-میثیل سلفونیل فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(-۴-کلورو فینیل)-۳-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(-۴-سیانو فینیل)-۳-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

۱۵ (-)-۱-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(-۴-میثوکسی فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(بنزو [d] [۱، ۳] دای اؤکسو ۵-le-یل)-۳-[(-۴، R\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

۲۰ (-)-۱-(-۵-کلورو ثیازول-۲-یل)-۳-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-[(-۴، S\*۳، R\*۴)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(-بیریمیدین-۴-یل) یوریا؛

(-)-١-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

٥ (-)-١-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-(٦-كلورو بيريدين-٣-يل)-٣-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

١٠ (-)-١-(٥-كلورو بيريدين-٢-يل)-٣-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-(بنزو [d] ثيازول-٢-يل)-٣-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

١٥ (-)-١-(بنزو [b] ثيو فين-٢-يل)-٣-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-(بنزو [d] أوكسا-٢-يل)-٣-[٣-(٢-٦-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

٢٠ (-)-١-[٣-(٥-ميٿيل أيزوكسازول-٣-يل) يوريا؛ (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-)-١-[٣-(٢-فلورو فينيل) يوريا؛ (R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦)-داي فلورو-٤-ميٿوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل؛ يوريا؛

(-) ١- [ (R\*٤ ، S\*٣) ] - ٤- (٢ ، ٦-دای فلورو-٤-میثوکسی فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ ٥-میثیل ثیو فین-٢-یل ] یوریا؛

(-) ١- (٤-فلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٥ ، R\*٤ ، S\*٣) ] - ٤- (٤-میثوکسی فینیل) - ٥-میثیل - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

٥ (-) ١- (٤-فلورو فینیل) - ٣- [ (R\*٥ ، R\*٤ ، S\*٣) ] - ٤- (٤-میثوکسی فینیل) - ٥-میثیل - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

١- [ (R\*٤ ، S\*٣) ] - ٤- (٤-ایثیل - ٢ ، ٦-دای فلورو فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ ٣- (٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(+) ١- (٤-کلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٢-أوکسو - ٤-فینیل بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

١٠ (+) ١- (٤-کلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٤-میثوکسی فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

(+) ١- (٤-کلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٣-میثوکسی فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

(+) ١- (٤-کلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٢-میثوکسی فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛ ١٥

(+) ١- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٢ ، ٦-دای فلورو-٤-میثوکسی فینیل) - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ ٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(+) ١- (٤-کلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٤-میثوکسی فینیل) - ١-میثیل - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

٢٠ (+) ١- (٤-فلورو فینیل) - ٣- [ (S\*٥ ، S\*٤ ، R\*٣) ] - ٤- (٤-میثوکسی فینیل) - ٥-میثیل - ٢-أوکسو بیرولیدین-٣-یل [ یوریا؛

(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[R\*٥، S\*٤، R\*٣]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-  
أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[S\*٤، R\*٣]-٤-(٥-ميثوكسي ثيو فين-٢-يل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

٥ (+)-١-(S\*٤، R\*٣)-٤-(٤-داي (فلورو ميثوكسي) فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-  
(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(±)-ترانس-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا؛

(±)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
١٠ يوريا؛

(±)-ترانس-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا؛

(+)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-داي ميثيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

١٥ (-)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-داي ميثيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(+)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٤، ٤]  
نونان-٣-يل] يوريا؛

(-)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٤، ٤]  
٢٠ نونان-٣-يل] يوريا؛

(+)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٤، ٥]  
ديكان-٣-يل] يوريا؛

(-) - ترانس-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[-۴-(۴-میٹوکسی فینیل)-۲-اُکسو-۱-آزا سبیرو [۴، ۵] دیکان-۳-یل] یوریا؛

(-) ١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[S\*(٣)، ٤-(R\*-٤)-٤-ميثيل سلفينيل فينيل]-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يورپا؛

٥ (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤(S\*, ٤(R\*-٤-ميثيل سلفونيل فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-) ۱- [۳(S\*, ۴(R\*)) - ۲، ۶- دای فلورو - ۴- میتوکسی فینیل] - ۲- اُکسو بیرولیدین - ۳- یل - ۳- [۴- (تراي فلورو میتوکسی) فینیل] بیوریا؛

۱۰۔ [پل-۳-فینیل پوریا؛  
(-)-۱-[۴-(R\*, S\*)-۲، ۶-دای فلورو-۴-میٹوکسی فینیل]-۲-اؤکسو بیرولیڈین-۳-

(-) ۱- [۴- (t-بیوتیل) فینیل] -۳- [۴- (R\*، S\*۳) -۴- (۲، ۶-دای فلورو-۴-میٹوکسی فینیل)] -۲- اُکسو پیرولیدین-۳-یل] پوریا؛

(-) - ۴ - {۳ - [۴\*(R), ۳\*(S)] - ۴ - (۲, ۶ - ۴ - ميثوكسي فينيل) - ۲ - اوكسو بيروليدين - ۳ - ييل} حمض بنزويك ايثيل استر؛

۱۵ (-) - ۱ - (۱، ۱ bi-فینیل) - ۴ - یل - ۳ - [۴ (R\*، ۳ S\*) - ۴ - (۲، ۶ - دای فلورو - ۴ - میتوکسی فینیل) - ۲ - اوکسو بیرو لیدین - ۳ - یل] یوریا؛

(-) ۱-(۴-أسيتيل فينيل)-۳-[۴(R\*, S\*)-(۲، ۶-داي فلورو-۴-ميثوكسي فينيل)-۲-أوكسو بيريوليدين-۳-يل] يوريا؛

(-) ۱- [۳\* S, ۴\* R] - ۲, ۶- دای فلورو - ۴- میثوکسی (فینیل) - ۲- اؤکسو بیرولیدین - ۳-  
 ۲۰. یل - [۳- (۴- فین اؤکسی فینیل) یوریا؛

(-) ۱- [۳(S\*, ۴(R\*)) - ۴- (۲، ۶- دای فلورو - ۴- میثوکسی فینیل) - ۲- اؤکسو بیرولیدین - ۳- یل] - ۳- (۳- فلورو فینیل) یوریا؛



(-) ۱- [۳\*(S)، ۴\*(R)]- ۴- (۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)- ۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل- [۳- (۳، ۴-دای فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱-(۵-کلورو ثیو فین-۲-یل)-۳-[۴(R\*، ۳S\*)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میٹوکسی فینیل)-۲-اؤکسو پیرولیدین-۳-یل] پوریا؛

۵ (-)-۱-[۴-(R\*, S\*)-۴، ۶-دای فلورو-۴-میٹوکسی فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(p-تولیل) یوریا؛

(-) ۱- [۳ S\*، ۴ R\*] - ۲- ۶- دای فلورو - ۴- میتوکسی فینیل) - ۲- اؤکسو بیرولیدین - ۳-  
 یل] - ۳- [۴- (هیدروکسی میتیل) فینیل] یوریا؛

۱۰. ۳-یل [پوریدو]-N-میثیل بنز آمید؛  
(-)-۴-۳-[(R\*۴، S\*۳)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اُکسو بیرولیدین-

(-) ۱- [۳S\*, ۴R\*]- ۱-ایپتیل- ۴- (۴-میٹوکسی فینیل)- ۲-اُکسو بیرولیدین- ۳-یل]- ۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۲- $\{S^*(3), R^*(4)\}$ -۳- $[(3-4-فلورو \text{ فينيل}) \text{ يوريدو}]$ -۴-(۴-ميثوكسي فينيل)-۲-أوكسو  
بيروليدين-۱-يل}حمض أسيتيك إيثيل استر؛

١٥ ٢- $\{S^*(3), R^*(4)\}$ -٣-٣- $(4\text{-فلورو فينيل})$  يوريدو-٤- $(4\text{-ميثوكسي فينيل})$ -٢-أوكسو  
بيروليدين-١-يل-٢-ميثيل حمض بروبيونيك إيثيل استر؛

(-) ۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳(S\*, ۴(R\*-۱)-(۱-هیدروکسی-۲-میٹیل پروبان-۲-یل)]-۴-(۴-میٹوکسی فینیل)-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

٢٠. بيرو ليندين ١-يل {حمض بروبيونيك ايثيل ايستر (أيزومر A)؛  
(-)-٢-{(S\*٣, R\*٤)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريدو]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو

(-) ۲- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۳- (۴- فلورو فينيل) يوريدو - ۴- (۴- ميثوكسي فينيل) - ۲- أوكسو  
بيروليدين - ۱- يل {حمض بروبيونيك إيثيل استر (أيزومر B)؛



(-)-۱-[۳(S\*, ۴R\*)-۴-۲، ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل]-۱-میتیل-۲-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-[۳(S\*, ۴R\*)-۴-۲-فلورو-۴-میتوکسی فینیل]-۱-(۲-هیدروکسی ایتیل)-۲-  
اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۵ (-)-۱-[۳(S\*, ۴R\*)-۴-۲، ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل]-۱-(۲-هیدروکسی ایتیل)-  
۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(+)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳(S\*, ۴R\*)-۱-میتوکسی-۴-(۴-میتوکسی فینیل)-۲-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-[۳(S\*, ۴R\*)-۴-۲، ۶-دای فلورو-۴-هیدروکسی فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-  
یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛ ۱۰

(-)-۳، ۵-دای فلورو-۴-{۳(S\*, ۴R\*)-۴-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریدو]-۵-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل]-N، N-دای میتیل بنز آمید؛

(-)-۳، ۵-دای فلورو-۴-{۳(S\*, ۴R\*)-۴-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریدو]-۵-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل]-N-میتیل بنز آمید؛

(-)-۱-[۳(S\*, ۴R\*)-۴-۴-سیانو-۲، ۶-دای فلورو فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-  
۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛ ۱۵

(-)-۳، ۵-دای فلورو-۴-{۳(S\*, ۴R\*)-۴-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریدو]-۵-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل]-بنز آمید؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳(Z, ۴R\*, ۳S\*)-۲-(میتوکسی اِمینو)-۴-(۴-میتوکسی فینیل)  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛ ۲۰

(-)-۱-[۳(Z, ۴R\*, ۳S\*)-۴-۲-فلورو-۴-میتوکسی فینیل]-۲-(میتوکسی اِمینو) بیرولیدین-  
۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (Z, R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- (میثوکسی اِمینو) بیرولیدین-۳-یل [۴-فلورو فینیل] یوریا؛

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) - ۳- (Z, R\*۴, S\*۳) - ۲- (۲-هیدروکسی اِیثوکسی) اِمینو [۴-۴- میثوکسی فینیل] بیرولیدین-۳-یل یوریا؛

۵ (-) ۱- (Z, R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- (۲-هیدروکسی اِیثوکسی) اِمینو [بیرولیدین-۳-یل] - ۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (Z, R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- (میثیل اِمینو) بیرولیدین-۳-یل [۴-فلورو فینیل] یوریا؛

(+) ۱- (۴-فلورو فینیل) - ۳- (Z, S\*۴, R\*۳) - ۲- (میثوکسی اِمینو) - ۴- (۴-میثوکسی فینیل) بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛ ۱۰

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) - ۳- (Z, R\*۴, S\*۳) - ۲- (۲-هیدروکسی اِمینو) - ۴- (۴-میثوکسی فینیل) بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

۱ (-) ۱- (R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- اُکسو بیرولیدین-۳-یل - ۳- (۳-هیدروکسی فینیل) یوریا؛

۱۵ (-) ۱- (R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- اُکسو بیرولیدین-۳-یل [۳- (۳-میثیل ایزو ثیازول-۵-یل) یوریا؛

(-) ۱- (۴-سیکلو بروبیل فینیل) - ۳- (R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- اُکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

(-) ۱- (R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- اُکسو بیرولیدین-۳-یل [۴- (ترای فلورو میثیل) فینیل] یوریا؛ ۲۰

(-) ۱- (R\*۴, S\*۳) - ۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل) - ۲- اُکسو بیرولیدین-۳-یل [۳- (۳-هیدروکسی-۴-میثیل فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۲ ، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-فلورو-۳-هیدروکسی فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (۴-کلورو-۳-هیدروکسی فینیل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۲ ، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛

۵ ۱- (۴-سیانو-۳-هیدروکسی فینیل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۲ ، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛

۱- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۴-دای (فلورو میثوکسی)-۲ ، ۶-دای فلورو فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۶-فلورو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا؛ ۱۰

۱- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۴ ، ۶-دای فلورو-۲ ، ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (۴-سیانو فینیل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۶-فلورو-۲ ، ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛

(-) ۱- (بنزو [b] کبریت-۲-یل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۶-فلورو-۲ ، ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛ ۱۵

(-) ۱- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۲ ، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-ایثیل فینیل) یوریا؛

(-) ۱- (۳-سیانو فینیل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۲ ، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛ ۲۰

(-) ۱- (۵-کلورو ثیو فین-۲-یل)-۳- (R\* ۴ ، S\* ۳) - ۴- (۳-فلورو-۵-میثوکسی بیرولیدین-۲-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل-۳- یوریا؛

(-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(+)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو

بيروليدين-٣-يل] يوريا؛ ٥

(-)-٢-{(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)

يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض أسيتيك؛

(-)-٢-{(R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)

يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض أسيتيك؛

(-)-٢-{(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)

يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل}-N-ميثيل أسيتاميد؛ ١٠

(-)-٢-{(R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)

فلورو فينيل) يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} أسيتاميد؛

(-)-٢-{(R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)

فلورو فينيل) يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل}-٢-ميثيل حمض بروبانونيك؛ ١٥

(-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-

ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(٦-كلورو بيريدين-٣-يل)-٣-[٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي

فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(بنزو [b] كبريت-٢-يل)-٣-[٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي

فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛ ٢٠

(-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-  
٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-[٣-فينيل يوريا؛

(-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-  
٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-[٣-(p-توليل) يوريا؛

٥ (-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-١-(  
(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(٦-كلورو بيريدين-٣-يل)-٣-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي  
فينيل)]-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

١٠ (-)-١-(بنزو [b] كيريت-٢-يل)-٣-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي  
فينيل)]-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-٢-أوكسو-١-بروبيل  
بيروليدين-٣-يل-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-[٣\*(S, R)-١-بنزيل-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

١٥ (-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-٢-أوكسو-١-(بيريدين-  
٣-يل ميثيل) بيروليدين-٣-يل-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-١-(ميثيل سلفونيل)  
ميثيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-)-١-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)  
يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل {ميثان سلفان أميد؛

(-)-٢-[٣\*(S, R)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)]-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)  
يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل {حمض أسيتيك إيثيل إستر؛

(-)-١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-دای فلورو-٤-میتوکسی فینیل)-١-[٥-میتیل أوكسازول-٢-یل (میتیل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-دای فلورو-٤-میتوکسی فینیل)-١-[٥-میتیل-١, ٣, ٤-أوكسادیا زول-٢-یل (میتیل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

٥ (-)-١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-١-(٢-هیدروکسی اینیل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-٢-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٣-[٣-(٤-فلورو فینیل) یوریدو]-٢-أوكسو بیرولیدین-١-یل]-١-حمض أسیتیک اینیل إستر؛

١٠ (-)-٢-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٣-[٣-(٤-فلورو فینیل) یوریدو]-٢-أوكسو بیرولیدین-١-یل]-٢-میتیل حمض بروبانونیک اینیل إستر؛

(-)-١-(R\*٤, S\*٣)-١-(سیکلو بروبیل میتیل)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-١-(R\*٤, S\*٣)-١-(سیانو میتیل)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

١٥ (-)-١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢, ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-١-[٥-میتیل-١, ٣, ٤-أوكسادیا زول-٢-یل (میتیل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-دای فلورو-٤-میتوکسی فینیل)-١-میتوکسی-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

٢٠ ١-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-دای فلورو-٤-هیدروکسی فینیل)-٢-أوكسو بیرولیدین-٣-یل]-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-١-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-دای فلورو-٤-میتوکسی فینیل)-٢-(میتوکسی إمینو) بیرولیدین-٣-یل]-٣-(p-تولیل) یوریا؛



(-)-۱-(۴-سیانو فینیل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی اِمینو) بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۶-کلورو بیریدین-۳-یل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی اِمینو) بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

۵ (-)-۱-(بنزو [b] ثیو فین-۲-یل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی اِمینو) بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی اِثوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل-۳-{p-تولیل} یوریا؛

۱۰ (-)-۱-(۴-سیانو فینیل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی اِثوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل-۳-{p-تولیل} یوریا؛

(-)-۱-(۶-کلورو بیریدین-۳-یل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی اِثوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل-۳-{p-تولیل} یوریا؛

(-)-۱-(بنزو [b] ثیو فین-۲-یل)-۳-[۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی اِثوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل-۳-{p-تولیل} یوریا؛

۱۵ (-)-۱-(۳-(S\*۴, R\*۳)-۳-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۵-(۱-میتیل-H۱-بیرازول-۳-یل) اِمینو]-۳, ۴-دای هیدرو-H۲-بیرول-۴-یل-۳-{۴-فلورو فینیل} یوریا؛

(-)-۱-(۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(مورفولینو اِمینو) بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۲۰ ۱-[۳-(S\*۴, R\*۳)-۳-(۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۵-(فینیل اِمینو)-۳, ۴-دای هیدرو-H۲-بیرول-۴-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(۳-(Z, R\*۴, S\*۳)-۴-(۲, ۶-فلورو-۲, ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-(۲-هیدروکسی اِثوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

٣-(Z)-{R٤، S٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل)  
يوريدو] بيروليدين-٢-يل إيدين {أمينو) حمض بروبانويك إيثيل إستر؛

(-)-١-(Z، R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(٤-هيدروكسي إمينو)  
بيروليدين-٣-يل)-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛

٥ (-)-١-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل]-٣-(٤-إيثينيل فينيل) يوريا؛

(-)-١-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثيل أمينو) فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا؛ و

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(Z، R\*٤، S\*٣)-٢-(٤-ميثوكسي إمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)  
١٠ بيروليدين-٣-يل] يوريا.

[٠٠٩١]

الأمثلة المفضلة أكثر على المركب وفقاً للنموذج الحالي يمكن أن تتضمن المركبات التالية:

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا؛

١٥ (-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(٣، ٤-داي فلورو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-  
٣-يل] يوريا؛ ٢٠

(-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-(R\*٤، S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۴-میثوکسی فینیل)-۱-میثیل-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۳-فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۵ (-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۲-فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۱ (-)-۱-(۴-کلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۱۰ (-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۴-میثوکسی-۲-میثیل فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۲، ۵-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۱۵ (-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۳، ۵-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۲، ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۲۰ (-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۳-فلورو-۵-میثوکسی بیریدین-۲-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۴(R\*، S\*۳)-۴-(۵-میثوکسی ثیو فین-۲-یل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۴-میثیل تیو فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

(-)-۱-(۴-کلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

۵ (-)-۱-(۴-سیانو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [۴-میثوکسی فینیل] یوریا؛

(-)-۱-(۵-کلورو تیاژول-۲-یل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛ ۱۰

(-)-۱-(۶-کلورو بیریدین-۳-یل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

(-)-۱-(۵-کلورو بیریدین-۲-یل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

(-)-۱-(بنزو [b] تیو فین-۲-یل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛ ۱۵

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)]-۴-(۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل)-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [۵-میثیل تیو فین-۲-یل] یوریا؛

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)، ۵\*(S)]-۴-(۴-میثوکسی فینیل)-۵-میثیل-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛ ۲۰

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[۳\*(R، S)، ۴\*(R، S)، ۵\*(R)]-۴-(۴-میثوکسی فینیل)-۵-میثیل-۲-اؤکسو بیرولیدین-۳-یل [یوریا؛

- (+) ۱- (۴-کلورو فینیل) ۳- [۳R\*, ۴S\*] ۲- اؤکسو ۴- فینیل بیرولیدین ۳- یل [یوریا؛
- (±) ترانس ۱- (۴-کلورو فینیل) ۳- [۴- (۴-میثوکسی فینیل) ۱- میثیل ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [یوریا؛
- (±) ترانس ۱- (۴-فلورو فینیل) ۳- [۴- (۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [یوریا؛
- ۵ (±) ترانس ۱- (۴-کلورو فینیل) ۳- [۴- (۴-میثوکسی فینیل) ۱- میثیل ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [یوریا؛
- (-) ۱- [۳- (۴- (ترای فلورو میثوکسی) فینیل) یوریا؛
- ۱۰ (-) ۱- [۳- (۴- (۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [۳- فینیل یوریا؛
- (-) ۱- [۳- (۴- (۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [۴- فین (اؤکسی فینیل) یوریا؛
- (-) ۱- [۳- (۳-فلورو فینیل) یوریا؛
- ۱۵ (-) ۱- [۳- (۴- (۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [۳- (۴-دای فلورو فینیل) یوریا؛
- (-) ۱- (۵-کلورو ثیو فین ۲- یل) ۳- [۳- (۴- (۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [۳- (۴-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) یوریا؛
- ۲۰ (-) ۱- [۳- (۴- (۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) ۲- اؤکسو بیرولیدین ۳- یل [۳- (p-تولیل) یوریا؛

(-) ١- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ١- إيثيل- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ٣- يل- ٣- (٤-فلورو فينيل) يوريا؛

(-) ١- (٤-فلورو فينيل)- ٣- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ١- (١-هيدروكسي- ٢-ميثيل بروبان- ٢- يل)- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ٣- يل [يوريا؛

٥ (±)- ترانس- ١- (٤-كلورو فينيل)- ٣- [١- (٢-هيدروكسي إيثيل)- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ٣- يل] يوريا؛

(+) - ترانس- ١- (٤-كلورو فينيل)- ٣- [١- (٢-هيدروكسي إيثيل)- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ٣- يل] يوريا؛

(-) - ترانس- ١- (٤-كلورو فينيل)- ٣- [١- (٢-هيدروكسي إيثيل)- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ٣- يل] يوريا؛ ١٠

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل- N-ميثيل أسيتاميد؛

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل {حمض بروبيونيك (أيزومر A)؛

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل- N-ميثيل بروبيون أميد (أيزومر A)؛ ١٥

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل {حمض بروبيونيك (أيزومر B)؛

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل- N-ميثيل بروبيون أميد (أيزومر B)؛ ٢٠

(-) ٢- [R\* ٤ ، S\* ٣]- ٣- (٣-فلورو فينيل) يوريدو]- ٤- (٤-ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو بيروليدين- ١- يل- N، ٢- دي ميثيل بروبيون أميد؛

(-) ۱- [(-R\*۴, S\*۳)-۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۱-میتیل-۲-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- [(-R\*۴, S\*۳)-۴- (۲-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۱-(۲-هیدروکسی ایتیل)-۲-  
اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

۵ (-) ۱- [(-R\*۴, S\*۳)-۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۱-(۲-هیدروکسی ایتیل)-  
۲-اُکسو بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(+) ۱- (۴-فلورو فینیل)-۳- [(-S\*۴, R\*۳)-۱-میتوکسی-۴-(۴-میتوکسی فینیل)-۲-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-) ۳, ۵-دای فلورو-۴- {(-S\*۴, R\*۳)-۴- [۳-(۴-فلورو فینیل) یوریدو]-۵-اُکسو  
بیرولیدین-۳-یل} بنز آمید؛ ۱۰

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل)-۳- [(-Z, R\*۴, S\*۳)-۲-(میتوکسی اِمینو)-۴-(۴-میتوکسی فینیل)  
بیرولیدین-۳-یل] یوریا؛

(-) ۱- [(-Z, R\*۴, S\*۳)-۴- (۲-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی اِمینو) بیرولیدین-  
۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-) ۱- [(-Z, R\*۴, S\*۳)-۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی اِمینو)  
بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛ ۱۵

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل)-۳- {(-Z, R\*۴, S\*۳)-۲-(۲-هیدروکسی ایتوکسی) اِمینو]-۴-۴-  
میتوکسی فینیل) بیرولیدین-۳-یل} یوریا؛

(-) ۱- [(-Z, R\*۴, S\*۳)-۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی  
ایتوکسی) اِمینو] بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛ ۲۰

(-) ۱- [(-Z, R\*۴, S\*۳)-۴- (۲, ۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتیل اِمینو)  
بیرولیدین-۳-یل]-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا؛

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[ $(R^*4, S^*3)$ ]-٢-(٢-هيدروكسي إمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل [يوربا؛

(-)-١-( $(R^*4, S^*3)$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [٣-(٣-هيدروكسي-٤-ميثيل فينيل) يوربا؛

٥ (-)-١-( $(R^*4, S^*3)$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [٣-(٤-فلورو-٣-هيدروكسي فينيل) يوربا؛

(-)-١-(٤-كلورو-٣-هيدروكسي فينيل)-٣-[ $(R^*4, S^*3)$ ]-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا؛

١٠ (-)-١-(٤-سيانو فينيل)-٣-[ $(R^*4, S^*3)$ ]-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا؛

(-)-١-( $(Z, R^*4, S^*3)$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-[٢-هيدروكسي إيثوكسي (إمينو) بيروليدين-٣-يل]-٣-(p-توليل) يوربا؛ و

(-)-١-( $(R^*4, S^*3)$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [٣-فينيل يوربا.

١٥ عند الحاجة، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي يمكن تحويله إلى ملح مقبول دوائياً وفقاً للطريقة المعتادة. الملح المقبول دوائياً يعني ملح به قاعدة أو حمض غير سام مقبول دوائياً (على سبيل المثال، قاعدة غير عضوية أو عضوية أو حمض غير عضوي أو عضوي).

٢٠ الأمثلة على الملح المشتق من قاعدة غير سام مقبول دوائياً يمكن أن تتضمن: أملاح بها قواعد غير عضوية مثل أملاح صوديوم sodium salts، أملاح بوتاسيوم potassium salts، أملاح كالسيوم calcium salts، أملاح مغنيسيوم magnesium salts وما شابه؛ وأملاح بها أحماض عضوية مثل بيريدين piperidine، مورفولين morpholine، بيروليدين pyrrolidine، أرجينين arginine، لايسين lysine وما شابه.



الأمثلة على الملح المشتق من حمض غير عضوي مقبول دوائياً يمكن أن تتضمن: أملاح إضافة حمضية acid addition salts بها أحماض فلزية mineral acids مثل حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض هيدروبروميك hydrobromic acid، حمض كبريتيك sulfuric acid، حمض نيتريك nitric acid وما شابه؛ وأملاح إضافة حمضية بها أحماض عضوية مثل حمض فورميك formic acid، حمض أسيتيك acetic acid، حمض ماليك maleic acid، حمض فيوماريك fumaric acid، حمض سكسينيك succinic acid، حمض لاكتيك lactic acid، حمض ماليك malic acid، حمض ترتريك tartaric acid، حمض ستريك citric acid، حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid، حمض p-تولين سلفونيك p-toluenesulfonic acid، حمض ساليسيليك salicylic acid، حمض ستياريك stearic acid، حمض بالميتيك palmitic acid وما شابه.

المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يمكن أن يوجد في صورة هيدرات أو ذوابة. أي هيدرات hydrate وذوابة solvate يتم تشكيلها من مشتق اليوريا الذي يتم تمثيله بالصيغة العامة (I) أعلاه، بما في ذلك أي من المركبات المفضلة الموصوفة تحديداً أعلاه، أو ملح منه المتضمنة في النطاق وفقاً للاختراع الحالي. الأمثلة على المذيب الذي يمكنه تشكيل الذوابة يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، ٢-بروبانول 2-propanol، أسيتون acetone، أسيتات إيثيل ethyl acetate، داي كلورو ميثان dichloromethane، داي أيزو بروبيل إيثر diisopropyl ether وما شابه.

المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يمكن أن يكون راسيمات racemate ويتضمن أيضاً المواد النشطة ضوئياً optically active substances الخاصة بها، الأيزومرات الفراغية stereoisomers، والأيزومرات الدوارة rotational isomers.

عندما المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي يكون واحداً من الأيزومرات الضوئية الخاصة به التي بها ذرة كربون واحدة أو أكثر غير متماثلة، شكل كل ذرة كربون غير متماثلة في المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي يكون عبارة عن أي من شكل R وشكل S. أي من الأيزومرات الضوئية المتضمنة في الاختراع الحالي، وخليط من هذه الأيزومرات الضوئية يكون أيضاً متضمناً في الاختراع الحالي. يمكن أن يكون خليط المواد النشطة ضوئياً عبارة عن راسيمات يتم تشكيلها من كميات

متساوية من الأيزومرات الضوئية، وهذه الراسيمات تكون أيضًا متضمنة في النطاق وفقًا للاختراع الحالي. عندما المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي يكون عبارة عن راسيمات صلبة أو متبلورة crystalline، الراسيمات، الخليط الراسيمي racemic mixture، المحلول الراسيمي الصلب racemic solid solution المتضمن في النطاق وفقًا للاختراع الحالي.

٥ عندما يتضمن المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أيزومرات هندسية geometrical isomers، فإن جميع أيزومرات الهندسية المتضمنة في الاختراع الحالي.

عندما المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي يتضمن مركبات صنوانية tautomers، جميع المركبات الصنوانية يتم تضمينها في الاختراع الحالي.

الأملاح المقبولة دوائيًا من المركب (I) تتضمن مركبات صنوانية للبروتون proton tautomers.

١٠ المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائيًا منه يمكن أن يكون مركب موسوم بنظير (على سبيل المثال، H<sup>3</sup>، C<sup>14</sup>، S<sup>35</sup> وما شابه). يتم أيضًا تضمين المركب المذكور في الاختراع الحالي.

المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أو الملح المقبول دوائيًا منه يمكن أن يكون عبارة عن مركب به استبدال بديوتيريوم deuterium يتم فيه استبدال 1H بـ 2H(D). يتم أيضًا تضمين المركب المذكور في الاختراع الحالي.

[٠٠٩٩]

التعبير "تأثير معزز لـ FPRL1" في النموذج الحالي يعني نشاط معزز يتم الحصول عليه بواسطة التأثير على شبيهه بمستقبل ببتييد الفورمايل ١ (FPRL1). يظهر المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائيًا منه نشاط معزز أعلى في، على سبيل المثال، اختبار تدفق الكالسيوم في الخلايا التي تعبير وراثيًا بشكل زائد عن FPRL1. لذلك، يمكن تفهم أن المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائيًا منه يعد مفيدًا كعامل علاجي أو وقائي للأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة

٢٠

البشري الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، الاضطرابات المناعية وما شابه.

طريقة لإنتاج المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي

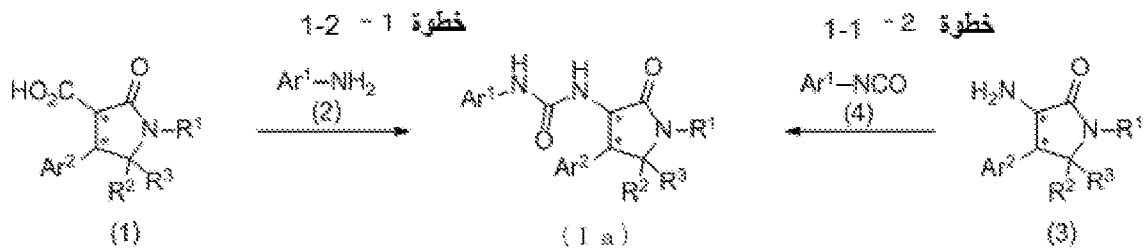
المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يمكن إنتاجه، على سبيل المثال، وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخططات التالية ١ إلى ٢٦، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

تخليق مركب (Ia)

المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي عندما X تكون عبارة عن O (تتم الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Ia)) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخططات ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المخطط ١

[الصيغة الكيميائية ١٦]



١٥

في الصيغ أعلاه، Ar1، Ar2، R1، R2، و R3 تكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

الخطوة ١-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (١) مع المركب (٢) لإنتاج المركب (la). المركب (la) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، السماح لداي فينيل فسفوريل أزيد (DPPA) diphenylphosphoryl azide وما شابه للتأثير على المركب (١) في المذيب في وجود أو غياب القاعدة ومن ثم مفاعلة المركب (٢) مع المنتج المتحصل عليه.

- ٥ يتم عادةً إجراء التفاعل أعلاه في المذيب الذي لا يؤثر سلبيًا على التفاعل، والأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن بنزين benzene، تولين toluene، تتراهيدرو فيوران tetrahydrofuran، أسيتونيتريل acetonitrile، دايوكسان dioxane، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري ميثيل أمين trimethylamine، تري إيثيل أمين triethylamine، N-ميثيل مورفولين N-methylmorpholine وما شابه. عادةً ما تتراوح كمية القاعدة المستخدمة من حوالي ٠,٥ إلى حوالي ١٠٠ مولار مكافئ molar equivalents بالنسبة لـ ١ مول من المركب ويفضّل حوالي ١ إلى حوالي ٥ مولار مكافئ. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل reaction temperature عند -١٠°م إلى درجة حرارة ارتجاع reflux temperature المذيب ويفضّل أن تكون عند ٢٠°م إلى ١٢٠°م. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة starting materials المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل، أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ١٠ دقائق إلى ٣ أيام.
- ١٥

المركب (١) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة أدناه بالتفصيل، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها. علاوة على ذلك، المركب (٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## ٢٠ الخطوة ١-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٣) مع المركب (٤) لإنتاج المركب (la). المركب (la) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٣) مع المركب (٤) في المذيب في وجود أو غياب القاعدة. تتراوح كمية المركب (٤) المستخدمة من حوالي ٠,٥ إلى

حوالي ١٠ مولار مكافئ بالنسبة لـ ١ مول من المركب (٣) ويفضَّل من حوالي ١ إلى حوالي ٢ مولار مكافئ.

يتم عادةً إجراء التفاعل أعلاه في المذيب الذي لا يؤثر سلبيًا على التفاعل، والأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، بنزين، تولين، تتراهيدرو فيوران، أسيتات إيثيل، ميثانول، ماء، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن هيدرات قلوية *alkali metal hydrides* مثل هيدريد ليثيوم *lithium hydride*، هيدريد صوديوم *sodium hydride*، هيدريد بوتاسيوم *potassium hydride* وما شابه، مركبات هيدروكسيد قلوية *alkali metal hydroxides* مثل هيدروكسيد صوديوم *sodium hydroxide*، هيدروكسيد بوتاسيوم *potassium hydroxide* وما شابه، كربونات هيدروجين *potassium hydroxide* مثل كربونات هيدروجين صوديوم *sodium hydroxide*، كربونات هيدروجين بوتاسيوم *potassium hydrogen carbonate*، كربونات هيدروجين صوديوم *sodium carbonate*، كربونات بوتاسيوم *potassium carbonate* وما شابه، أملاح حمضية عضوية *organic acid salts* مثل أسيتات صوديوم *sodium acetate* وما شابه، مركبات ثلاثي أمين *tertiary amines* مثل تري إيثيل أمين *triethylamine*، تري إيثيل أمين *N*، ميثيل مورفولين وما شابه، ومركبات أمين عطرية مثل بيريدين *pyridine*، بيكولين *picoline*، *N*، *N*-داي ميثيل أنيلين *N,N-dimethyl aniline* وما شابه. عادةً ما تتراوح كمية القاعدة المستخدمة من حوالي ١ إلى حوالي ١٠٠ مولار مكافئ بالنسبة لـ ١ مول من المركب ويفضَّل حوالي ١ إلى حوالي ٥ مولار مكافئ. يمكن أن تكون درجة حرارة التفاعل عادةً عند -٢٠°م إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٥٠°م إلى ٥٠°م. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ١٠ دقائق إلى ٤٨ ساعة.

المركب (٣) مستخدم في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة أدناه بالتفصيل، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

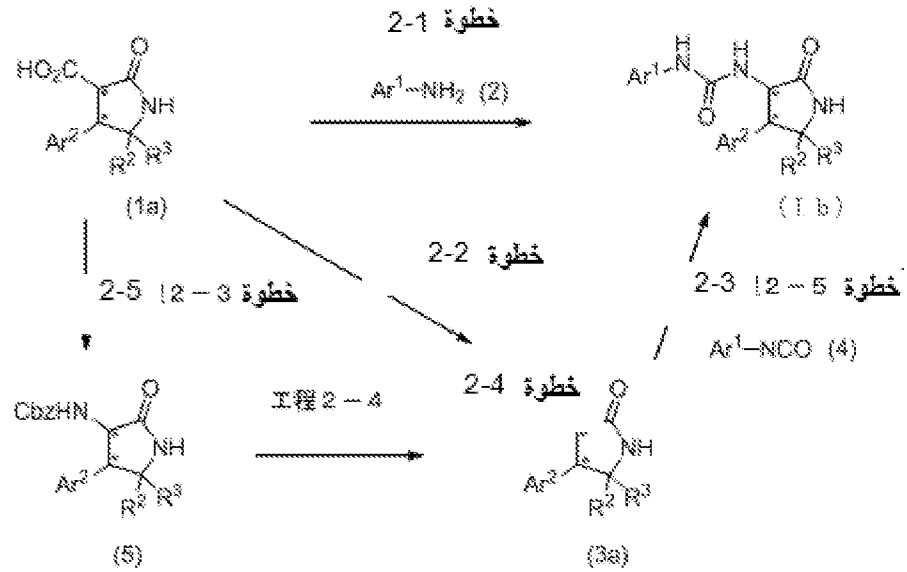
علاوة على ذلك، المركب (٤) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### تخليق مركب (Ib)

المركب (I) وفقًا للنموذج الحالي عندما X تكون عبارة عن O و R1 تكون عبارة عن H (يمكن الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Ib)) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في المخطّط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### المخطّط ٢

[الصيغة الكيميائية ١٧]



في الصيغ أعلاه، Ar<sup>1</sup>، Ar<sup>2</sup>، R<sup>2</sup>، و R<sup>3</sup> وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

### الخطوة ١-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (lb) من المركب (1a). المركب (lb) بواسطة الخطوة ١-٢ يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١-١ من المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ٢-٢

٥ هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحويل مجموعة الكربوكسي في المركب (1a) لأمين أولي لإنتاج المركب (3a). المركب (3a) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، السماح لداي فينيل فسفوريل أزيد وما شابه للتأثير على المركب (1a) في المذيب في وجود أو غياب القاعدة ومن ثم مفاعلة المنتج المتحصل عليه مع حمض في المذيب B. الأمثلة على المذيب يمكن أن تتضمن بنزين، تولين، تتراهيدرو فيوران، أسيتونيتريل، دايوكسان dioxane، مذيبيات مختلطة منها وما شابه. ١٠ الأمثلة على المذيب B يمكن أن تتضمن دايوكسان، ماء وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري ميثيل أمين، تري إيثيل أمين، N-ميثيل مورفولين وما شابه. الأمثلة على الحمض المستخدم يمكن أن تتضمن حمض هيدروكلوريك مركّز، حمض كبريتيك مركّز وما شابه. يمكن أن تكون درجة حرارة التفاعل عادةً عند -١٠م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ٠م° إلى ١٠٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

## الخطوة ٣-٢

٢٠ هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٥) من المركب (1a). المركب (٥) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، السماح لداي فينيل فسفوريل أزيد وما شابه للتأثير على المركب (1a) في المذيب في وجود أو غياب القاعدة ومن ثم مفاعلة المنتج المتحصل عليه مع بنزيل كحول في مذيب أو بدون أي مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن بنزين، تولين، تتراهيدرو فيوران، أسيتونيتريل، دايوكسان، مذيبيات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري ميثيل أمين، تري إيثيل أمين، N-ميثيل مورفولين وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب

ويفضّل أن تكون عند ١٠م° إلى ١٢٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٢-٤

٥ هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من مجموعة Cbz (بنزيل أوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl) في المركب (٥) لإنتاج المركب (3a). المركب (3a) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (٥) بالهيدروجين في مذيب في وجود محفّز مثل ١٠٪ بالاديوم على كربون palladium on carbon (١٠٪ C-Pd). الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، داي كلورو ميثان، نتراهدرو فيوران، أسيتات إيثيل، مذيّبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ١٠م° إلى ٤٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٢-٥

١٥ هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (1b) من المركب (3a). المركب (1b) بواسطة الخطوة ٥-٢ يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١-٢ من المخطّط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

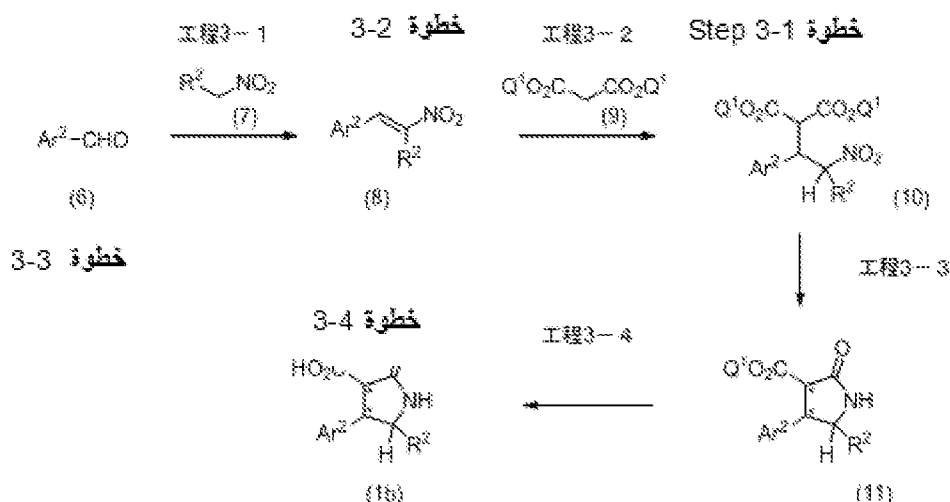
#### تخليق مركب (1b)

٢٠ المركب (1b) من المركب (١) عندما R3 تكون عبارة عن H يمكن إنتاجه من المركب (٦) وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في المخطّط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطّط ٣

[الصيغة الكيميائية ١٨]





في الصيغ أعلاه،  $AR_2$  و  $R_2$  وتكون بحسب الموصوف أعلاه؛  $Q_1$  تكون عبارة عن مجموعة الكيل C1-6 وما شابه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

### الخطوة ٣-١

٥ هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٦) مع المركب (٧) لإنتاج المركب (٨).  
المركب (٨) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦) مع المركب (٧) في حمض أسيتيك في وجود أسيتات أمونيوم ammonium acetate. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند ٢٠م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ٨٠م° إلى ١١٠م°. بدلاً من ذلك، المركب (٨) يمكن إنتاجه بواسطة مفاعلة المركب (٦) مع المركب (٧) في ٢-هيدروكسي إيثيل أمونيوم فورمات 2-hydroxyethylammonium formate (2-HEAF).  
١٠ يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى ٨٠م° ويفضّل أن تكون عند ١٠م° إلى ٥٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥ المركب (٦) والمركب (٧) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن أيضًا إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### الخطوة ٣-٢

- هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٨) مع مالونيك إستر malonic ester (٩) لإنتاج المركب (١٠). المركب (١٠) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٨) مع المركب (٩) في مذيب في وجود محفز. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن بنزين، تولين، تتراهيدرو فيوران، ميثيل t-بيوتيل إيثر، أسيتونيتريل، ميثانول، إيثانول، أسيتات إيثيل وما شابه. الأمثلة على المحفز المستخدم يمكن أن تتضمن نيكل nickel (II) بيس [(S, S)-N, N'-دي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-دي أمين] بروميد bis[(S, S)-N, N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]bromide نيكل [(R, R)-N, N'-دي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-دي أمين] بروميد bis[(R, R)-N, N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]bromide ١، ٢-((1S, 2S)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thiourea (٣)، ٥-بس(تراي فلورو ميثيل) فينيل-٣-((S٢, S١))-٢-دي (ميثيل أمينو) سيكلو هكسيل) ثيو يوريا 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1S, 2S)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thiourea ١، ٢-((1R, 2R)-2-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R, 2R)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thiourea (٣)، ٥-بس(تراي فلورو ميثيل) فينيل-٣-((R٢, R١))-٢-دي (ميثيل أمينو) سيكلو هكسيل) ثيو يوريا 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R, 2R)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thiourea يمكن التحصل عليه وفقاً للطرق الموصوفة في الوثائق غير براءات الاختراع. كمية المحفز المستخدم عادةً ما تتراوح من ٠,٠٠١ إلى ٠,٢ مول mole بالنسبة لـ ١ مول من المركب (٨). يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٥٠°م إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠°م إلى ٥٠°م. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٧ أيام.
- ٢٠ علاوة على ذلك، المركب (٩) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها. أيضاً، المركب (٨) يمكن أن تكون متوفرة تجارياً بالإضافة إلى التحصل عليه في الخطوة ٣-١، أو يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### الخطوة ٣-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (١١) من المركب (١٠). المركب (١١) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، السماح لبوروهيدريد صوديوم sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>) للتأثير على المركب (١٠) في مذيب في وجود كلوريد نيكل (II) هكسا هيدرات nickel(II) chloride hexahydrate (NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O). الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، تتراهيدرو فيوران، ميثيل t-بيوتيل إيثر وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٣٠°م إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٨٠°م. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٣-٤

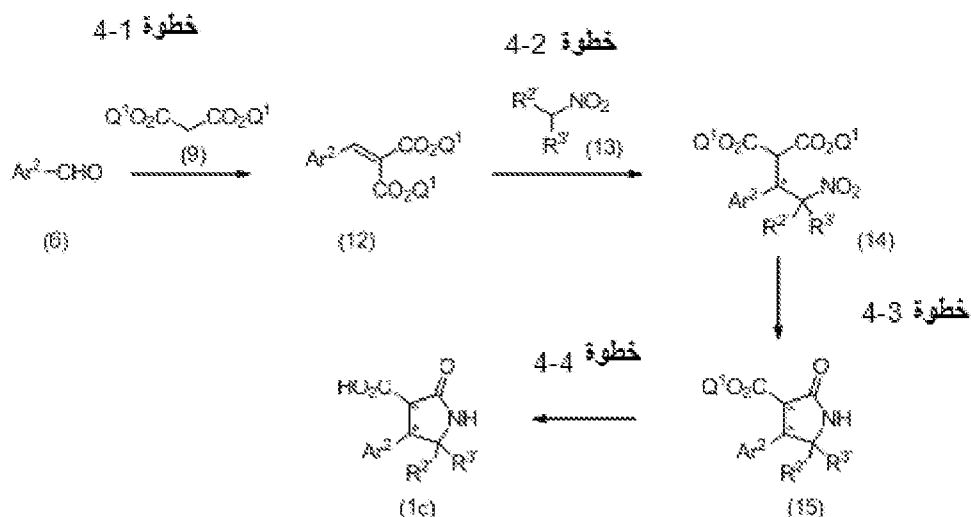
هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر ester moiety للمركب (١١) لإنتاج المركب (1b). المركب (1b) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (١١) بالقاعدة في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ماء، ميثانول، إيثانول، بروبانول، ٢-بروبانول، بيوتانول، تتراهيدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن ليثيوم هيدروكسيد، هيدروكسيد صوديوم، هيدروكسيد بوتاسيوم وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ١٠°م إلى ٧٠°م. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### تخليق مركب (1c)

المركب (١) عندما R<sub>2</sub> و R<sub>3</sub> لا يكونان H (يمكن الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (1c)) يمكن إنتاجه من المركب (٦) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٤، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطط ٤

[الصيغة الكيميائية ١٩]



في الصيغ أعلاه، AR2 و Q1 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، R2' و R3' تكون كل على حدة تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1-6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال أو تتخذ صورة مجموعة ألكيلين C2 إلى C6، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة. ٥

#### الخطوة ٤-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٦) مع المركب (٩) لإنتاج المركب (١٢). المركب (١٢) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦) مع المركب (٩) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن بنزين، تولين، داي ميثيل سلفوكسيد N, N, dimethyl sulfoxide، داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. ١٠

الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن مركبات أمين أليفاتية مثل بيريدين، بيروليدين، تراي إيثيل أمين، N-ميثيل مورفولين وما شابه، مركبات أمين عطرية مثل بيريدين، بيكولين، N، N-داي ميثيل أنيلين وما شابه، وأملاح حمضية عضوية مثل بيريدينيوم إسيئات piperidinium acetate، أسيتات أمونيوم وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى ١٥ درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ٧٠ م° إلى ١١٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه. وعادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام. ١٥

علاوة على ذلك، المركب (٦) والمركب (٩) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٤-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (١٢) مع المركب (١٣) لإنتاج المركب (١٤). المركب (١٤) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (١٢) مع المركب (١٣) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تولين، بنزين، نتراهدرو فيوران، أسيتونيتريل، داي ميثيل سلفوكسيد، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن فلوريد بوتاسيوم معالج بالألومينا alumina-treated potassium fluoride (KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٤-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (١٥) من المركب (١٤). المركب (١٥) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٣ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٤-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (١٥) لإنتاج المركب (1c). المركب (1c) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### تخليق مركب (3b)

[. ۱۳۴] ۵

في الصيغ أعلاه، AR2، R2 و Q1 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نعمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

١٠. الخطوة ٥-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٨) مع المركب (١٦) لإنتاج المركب (١٧). المركب (١٧) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (١٦) مع المركب (٨) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراييدرو فيوران، هكسان، مذيبيات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن مركبات أورجانو ليثيوم مثل ليثيوم داي أيزو بروبيل أميد lithium diisopropylamide (LDA) ليثيوم هكسا ميثيل داي سيلازيد lithium hexamethyl disilazide (LHMDS) وما شابه. يمكن عادةً أن

١٥

تكون درجة حرارة التفاعل عند  $-78^{\circ}\text{C}$  إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند  $-78^{\circ}\text{C}$  إلى  $-30^{\circ}\text{C}$ . يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

علاوة على ذلك، المركب (٨) والمركب (١٦) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥

#### الخطوة ٥-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحويل شطر الإمين للمركب (١٧) لإنتاج المركب (١٨). المركب (١٨) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (١٧) مع ماء في حمض أسيتيك ومن ثم مفاعلة المنتج المتحصل عليه مع داي *t*-بيوتيل داي كربونات *di-tert-butyl dicarbonate* ((Boc)<sub>2</sub>O)) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ماء، ميثانول، إيثانول، تتراهيدرو فيوران، أسيتات إيثيل، *N,N*-داي ميثيل فورماميد، ١، ٤-دايوكسان، أسيتونيتريل، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري إيثيل أمين، كربونات هيدروجين صوديوم، كربونات صوديوم وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر  $^{\circ}\text{C}$  إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند  $-10^{\circ}\text{C}$  إلى  $-70^{\circ}\text{C}$ . يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

#### الخطوة ٥-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (١٩) من المركب (١٨). المركب (١٩) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٣ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٢٠

#### الخطوة ٥-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من *t*-بيوتوكسي كربونيل *tert-butoxycarbonyl* (Boc) مجموعة في المركب (١٩) لإنتاج المركب (3b). المركب (3b)

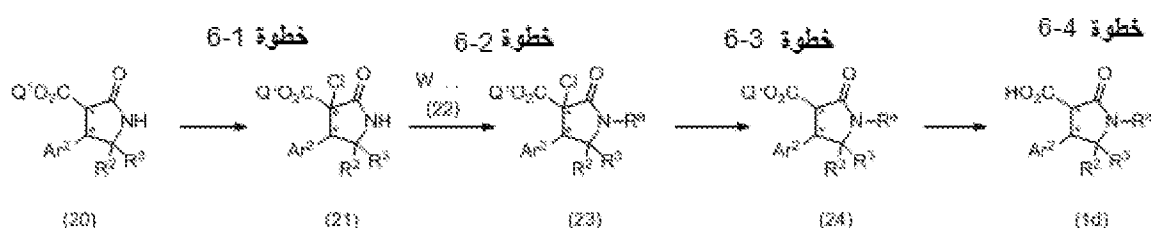
يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (١٩) مع حمض مثل تري فلورو حمض أسيتيك trifluoroacetic acid (TFA) أو هيدروجين كلوريد في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، دايميثان، أسيتات إيثيل، ميثانول، ماء، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٦٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### تخليق مركب (1d)

المركب (١) عندما R1 تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1 إلى C6 (يمكن الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (1d)) يمكن إنتاجه من المركب (٢٠) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٦، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطط ٦

#### [الصيغة الكيميائية ٢١]



في الصيغ أعلاه، AR2، R2، R3، و Q1 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، Ra تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1-6، W تكون عبارة عن مجموعة تاركة مثل ذرة كلور، ذرة برومين، ذرة يودين، مجموعة ميثان سلفونيل أوكسي methane sulfonyloxy، مجموعة تري فلورو ميثان سلفونيل أوكسي trifluoromethane sulfonyloxy وما شابه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.



## الخطوة ٦-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة معالجة بالكلور للمركب (٢٠) لإنتاج المركب (٢١). المركب (٢١) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٢٠) مع كلوريد سلفوريل sulfuryl chloride ( $SO_2Cl_2$ ) في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ٢٠ م° إلى ٧٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٢٠) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٣ أو ٤، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ٦-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٢١) مع المركب (٢٢) لإنتاج المركب (٢٣). المركب (٢٣) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٢١) مع المركب (٢٢) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن هيدرات فلزية قلوية مثل هيدريد ليثيوم، هيدريد صوديوم وما شابه، فلزية قلوية مركبات هيدروكسيد مثل هيدروكسيد صوديوم، هيدروكسيد بوتاسيوم وما شابه، وكربونات مثل كربونات بوتاسيوم، سيزيوم كربونات وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -١٠ م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٦٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٢٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ٦-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الكلور من المركب (٢٣) لإنتاج المركب (٢٤). المركب (٢٤) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٢٣) مع مسحوق زنك zinc powder (مسحوق Zn) في مذيب في وجود حمض أسيتيك. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، ماء، تتراهيدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٦-٤

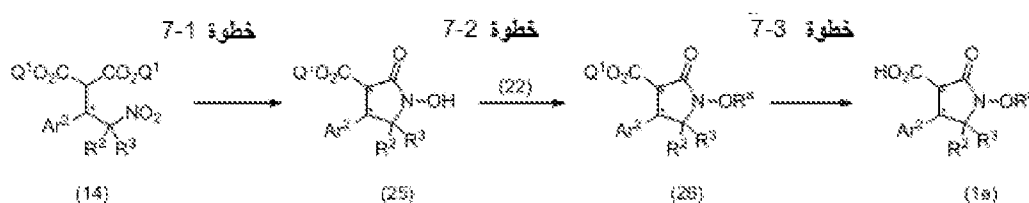
هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (٢٤) لإنتاج المركب (1d). المركب (1d) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### تخليق مركب (1e)

المركب (١) عندما R1 تكون عبارة عن مجموعة -O-ألكيل -O-alkyl C1 إلى C6 يمكن الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (1e) يمكن إنتاجه من المركب (١٤) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٧، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطط ٧

#### [الصيغة الكيميائية ٢٢]



في الصيغ أعلاه، AR2، R2، R3، Ra، Q1، وW وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

#### الخطوة ٧-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٢٥) من المركب (١٤). المركب (٢٥) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (١٤) مع مسحوق زنك في مذيب في وجود كلوريد أمونيوم. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، ماء، نتراهدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ١٠ دقائق إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٧-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٢٥) مع المركب (٢٢) لإنتاج المركب (٢٦). المركب (٢٦) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٦-٢ من المخطط ٦، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٧-٣ ١٥

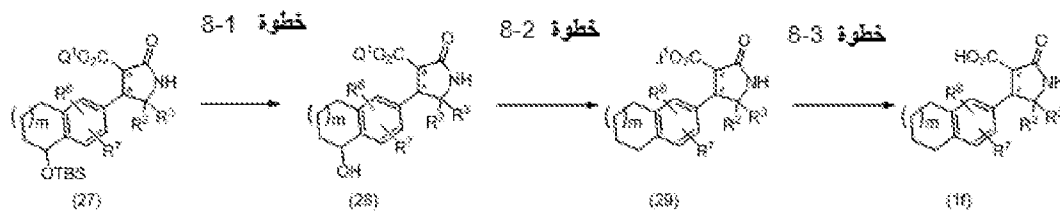
هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (٢٦) لإنتاج المركب (1e). المركب (1e) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### تخليق مركب (1f)

٢٠ المركب (١) عندما R1 تكون عبارة عن ذرة هيدروجين وAR2 تكون عبارة عن مجموعة تم تمثيله بـ (A7) (يمكن الإشارة إلى هذا المركب فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (1f)) يمكن إنتاجه من المركب (٢٧) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٨، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطَّط ٨

### [الصيغة الكيميائية ٢٣]



في الصيغ أعلاه، R2، R3، R7، R8، Q1، و m تكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

### الخطوة ٨-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتيل داي ميثيل سيليل tert-butyl dimethylsilyl (TBS) مجموعة في المركب (٢٧) لإنتاج المركب (٢٨). المركب (٢٨) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٢٧) مع محلول كلوريد هيدروجين مائي aqueous hydrogen chloride solution في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران، ماء، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٢٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٢٧) المستخدم في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطَّط ٣ أو ٤، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### الخطوة ٨-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة اختزال مجموعة الهيدروكسي في المركب (٢٨) لإنتاج المركب (٢٩). المركب (٢٩) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، المعالجة بالهيدروجين للمركب (٢٨) في مذيب في وجود محفِّز مثل ١٠٪ بالاديوم على كربون (١٠٪ C-Pd). الأمثلة على

المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، داي كلورو ميثان، تتراهيدرو فيوران، أسيتات إيثيل، حمض أسيتيك، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٢٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

٥

#### الخطوة ٨-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (٢٩) لإنتاج المركب (1f). المركب (1f) يمكن إنتاجه وفقًا لأيٍ من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطَّط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

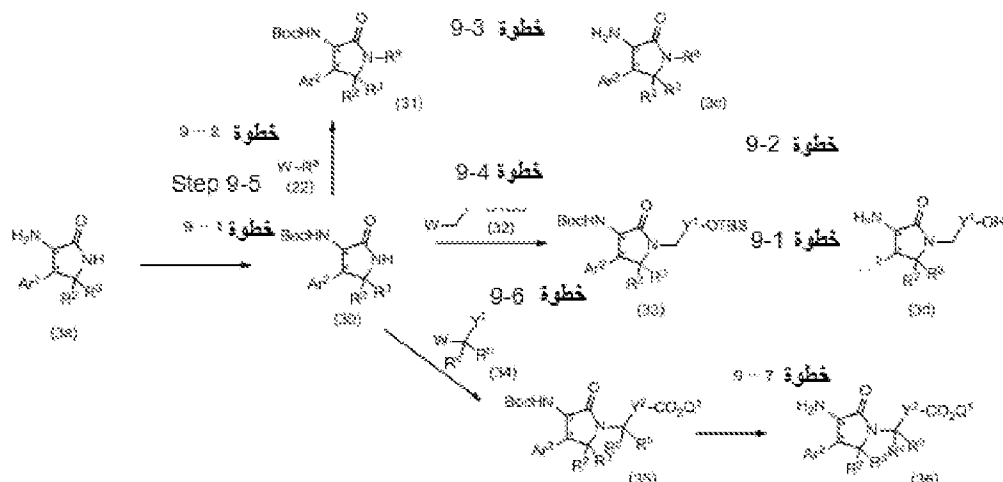
١٠ تخليق مركب (3c) s إلى (3e)

المركب (٣) عندما R1 تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1 إلى C6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال (هذه المركبات يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (3c)، المركب (3d)، والمركب (3e)) يمكن إنتاجه من المركب (3a) وفقًا لأيٍ من الطرق الموصوفة في المخطَّط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥

#### المخطَّط ٩

[الصيغة الكيميائية ٢٤]



في الصيغ أعلاه،  $AR_2$ ،  $R_2$ ،  $R_3$ ،  $Ra$ ،  $Q_1$ ، و  $W$  وتكون بحسب الموصوف أعلاه،  $Rc$  و  $Rb$  تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل  $C_1-6$ ،  $Y_1$  تكون عبارة عن مجموعة ألكيلين  $C_1-3$ ،  $Y_2$  تكون عبارة عن رابطة منفردة أو مجموعة ألكيلين  $C_1-3$ ، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

٥

#### الخطوة ٩-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة حماية مجموعة الأمين في المركب (3a) باستخدام مجموعة  $t$ -بيوتوكسي كربونيل لإنتاج المركب (٣٠). المركب (٣٠) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (3a) مع داي  $t$ -بيوتيل داي كربونات في مذيب في وجود أو غياب القاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ماء، ميثانول، إيثانول، تتراهيدرو فيوران،  $N$ ،  $N$ -داي ميثيل فورماميد، ١، ٤-دايوكسان، أسيتونيتريل، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري ميثيل أمين، تري إيثيل أمين،  $N$ -ميثيل مورفولين وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٦٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

#### الخطوة ٩-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٣٠) مع المركب (٢٢) لإنتاج المركب (٣١). المركب (٣١) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٣٠) مع المركب (٢٢) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن هيدريد ليثيوم، هيدريد صوديوم، بوتاسيوم t-بيوتوكسيد potassium tert-butoxide وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -١٠م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٦٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٠ علاوة على ذلك، المركب (٢٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٩-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٣١) لإنتاج المركب (3c). المركب (3c) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٥-٤ من المخطط ٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٩-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٣٠) مع المركب (٣٢) لإنتاج المركب (٣٣). المركب (٣٣) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركب (٣٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن تكون متوفرة تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٩-٥

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من مجموعات t-بيوتيل داي ميثيل سيليل و t-بيوتوكسي كربونيل في المركب (٣٣) لإنتاج المركب (3d). المركب (3d) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٣٣) مع حمض مثل ترائي فلورو حمض أسيتيك أو هيدروجين كلوريد في ماء-تحتوي على مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن خلائط من ماء مع ميثانول، إيثانول، دايوكسان، وهكذا. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند ١٠-٠°م إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٦٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ٩-٦

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٣٠) مع المركب (٣٤) لإنتاج المركب (٣٥). المركب (٣٥) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها. علاوة على ذلك، المركب (٣٤) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٩-٧

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٣٥) لإنتاج المركب (3e). المركب (3e) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٥-٤ من المخطط ٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

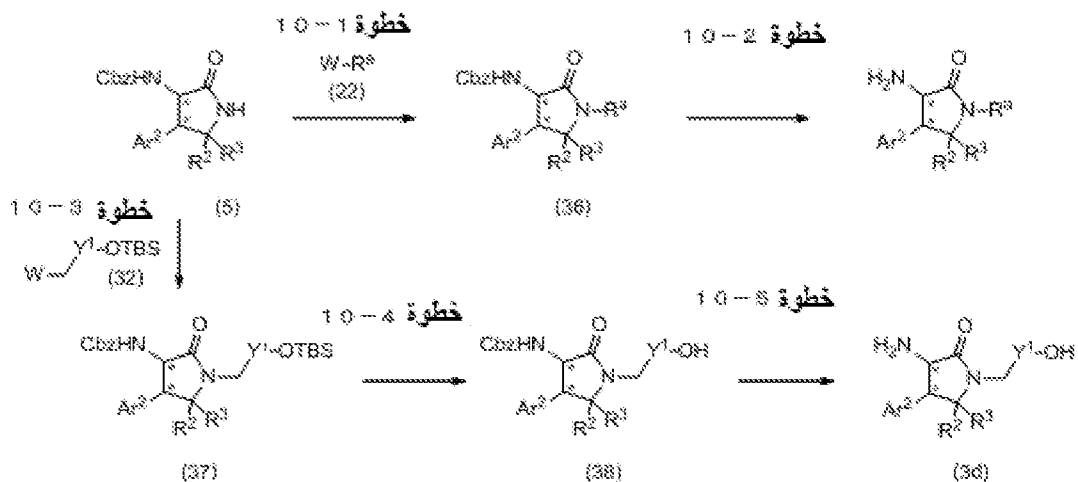
#### ٢٠. التخليق البديل للمركبات (3c) و (3d)

المركبات (3c) و (3d) يمكن إنتاجه من المركب (٥) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٠، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطط ١٠



[الصيغة الكيميائية ٢٥]



في الصيغ أعلاه،  $AR^2$ ،  $R^2$ ،  $R^3$ ،  $W$ ،  $Y^1$  وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

٥ الخطوة ١٠-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٥) مع المركب (٢٢) لإنتاج المركب (٣٦). المركب (٣٦) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المركب (٢٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٠

الخطوة ١٠-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل أوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٣٦) لإنتاج المركب (3c). المركب (3c) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥

الخطوة ١٠-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٥) مع المركب (٣٢) لإنتاج المركب (٣٧). المركب (٣٧) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المركب (٣٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥

#### الخطوة ١٠-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتيل داي ميثيل سيليل مجموعة في المركب (٣٧) لإنتاج المركب (٣٨). المركب (٣٨) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٣٧) مع تترا بيوتيل فلوريد أمونيوم (TBAF) في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠م° إلى ٤٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٠

#### الخطوة ١٠-٥

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل أوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٣٨) لإنتاج المركب (3d). المركب (3d) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥

#### تخليق المركبات (3f) إلى (3g)

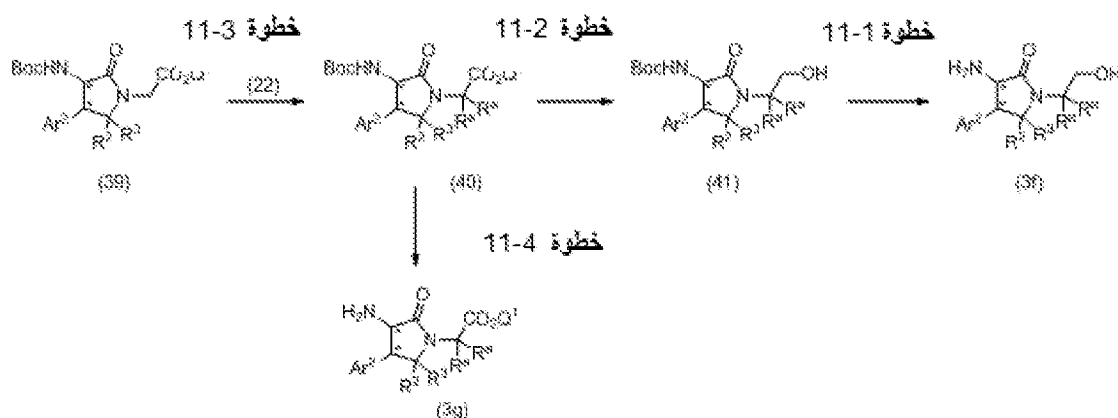
المركبات التي يتم تمثيله بالصيغة التالية (3f) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (3f)) وتم تمثيله بالصيغة التالية (3g) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (3g)) مع المركب (٣) الذي يمكن إنتاجه من المركب (٣٩) وفقاً لأي من

٢٠

الطرق الموصوفة في المخطّط ١١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطّط ١١

### [الصيغة الكيميائية ٢٦]



٥

في الصيغ أعلاه،  $\text{AR}^2$ ،  $\text{R}^2$ ،  $\text{R}^3$ ،  $\text{Ra}$ ،  $\text{Q}1$ ، و  $\text{W}$  وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ١١-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٣٩) مع المركب (٢٢) لإنتاج المركب (٤٠).  
 المركب (٤٠) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٣٩) مع المركب (٢٢) في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن نتراهدرو فيوران وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن مركبات أورجانو ليثيوم مثل ليثيوم داي أيزو بروبييل أميد، ليثيوم هكسا ميثيل داي سيلازيد وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند  $-78^\circ\text{C}$  إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند  $-78^\circ\text{C}$  إلى  $30^\circ\text{C}$ .  
 يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

المركب (٣٩) المستخدم في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركب (٢٢) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥

#### الخطوة ١١-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة اختزال شطر الإستر للمركب (٤٠) لإنتاج المركب (٤١). المركب (٤١) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٤٠) مع عامل اختزال reducing agent مثل ليثيوم بوروهيدريد (LiBH<sub>4</sub>) lithium borohydride، ليثيوم ألومنيوم هيدريد (LiAlH<sub>4</sub>) lithium aluminum hydride، داي أيزو بيوتيل ألومنيوم هيدريد (DIBAL) diisobutylaluminium hydride وما شابه في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٢٠° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

[٠١٨٧]

#### الخطوة ١١-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٤١) لإنتاج المركب (3f). المركب (3f) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٥-٤ من المخطط ٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٢٠

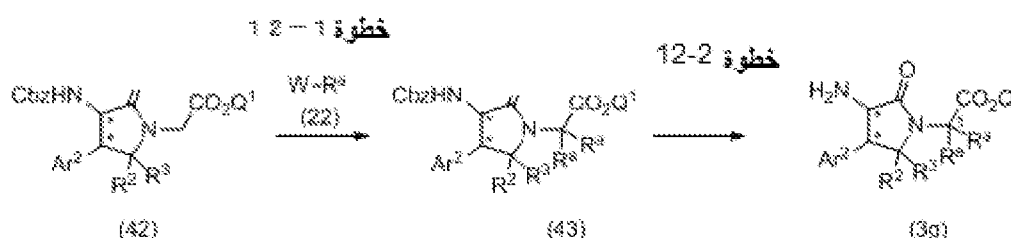
#### الخطوة ١١-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٤٠) لإنتاج المركب (3g). المركب (3g) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٥-٤ من المخطّط ٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥ المركب (3g) يمكن إنتاجه من المركب (٤٢) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطّط ١٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطّط ١٢

[الصيغة الكيميائية ٢٧]



١٠ في الصيغ أعلاه، AR2، R2، R3، Ra، و Q1 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ١٢-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٢٢) مع المركب (٤٢) لإنتاج المركب (٤٣). المركب (٤٣) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١١-١ من المخطّط ١١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥ المركب (٤٢) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١٠-١ من المخطّط ١٠، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ١٢-٢

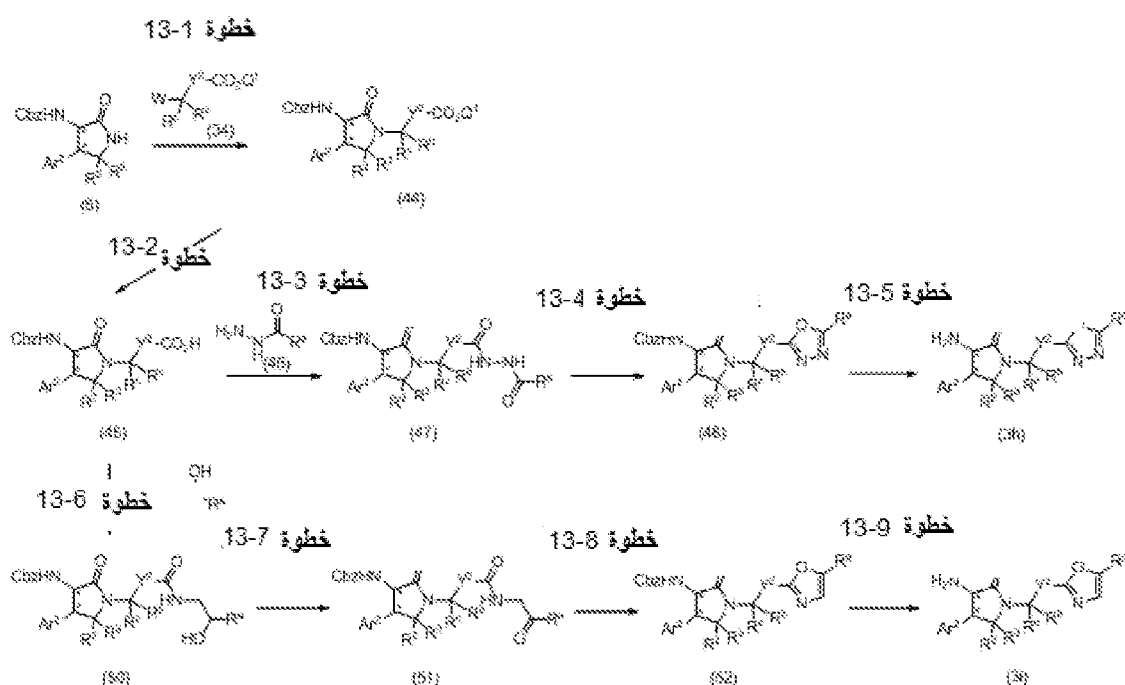
هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل أوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٤٣) لإنتاج المركب (3g). المركب (3g) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطّط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## ٥ تخليق المركبات (3h) و(3i)

المركبات التي تم تمثيلها بالصيغة التالية (3h) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (3h)) وتم تمثيله بالصيغة التالية (3i) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (3i)) مع المركب (٣) الذي يمكن إنتاجه من المركب (٥) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطّط ١٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطّط ١٣

### [الصيغة الكيميائية ٢٨]



في الصيغ أعلاه، AR2، R2، R3، Ra، Rb، Rc، Q1، W، وY2 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

### الخطوة ١٣-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٥) مع المركب (٣٤) لإنتاج المركب (٤٤). المركب (٤٤) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٩-٢ من المخطط ٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المركب (٣٤) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### الخطوة ١٣-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (٤٤) لإنتاج المركب (٤٥). المركب (٤٥) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### الخطوة ١٣-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٤٥) مع المركب (٤٦) لإنتاج المركب (٤٧).

المركب (٤٧) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٤٥) مع المركب (٤٦) في مذيب في وجود أو غياب القاعدة وفي وجود عامل تغليظ. الأمثلة على المذيب المستخدم أن تتضمن N، N-داي ميثيل فورماميد، داي كلورو ميثان، ١، ٤-دايوكسان، تتراهيدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على عامل التكثيف condensing agent المستخدم يمكن أن تتضمن ١-إيثيل-٣-(٣-داي ميثيل أمينو بروبيل) كربودي إيميد 1-ethyl-3-(3-

٢٠ dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI)، داي سيكلو هكسيل كربودي إيميد (DCC) dicyclohexylcarbodiimide، ٢-(H١-٧-آزا بنزو تريازول-١-يل)-١، ١، ٣، ٣-تترا ميثيل يورونيوم هكسا فلورو فوسفات ميثان أمونيوم 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate methanaminium

(HATU) وما شابه. عند الحاجة، N، N-داي ميثيل أمينو بيريدين N,N-dimethylamino pyridine، بيريدين، ١-هيدروكسي بنزو تريبازول 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) وما شابه يمكن استخدامه كمعزّز للتفاعل. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. الأمثلة على القاعدة الممكن استخدامها يمكن أن تتضمن كربونات بوتاسيوم، كربونات صوديوم، تري إيثيل أمين، N، N-داي أيزو بروبيل إيثيل أمين وما شابه. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٤٦) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### ١٠ الخطوة ١٣-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٤٨) من المركب (٤٧). المركب (٤٨) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٤٧) مع تري فينيل فوسفين، تري إيثيل أمين، و١، ١، ١، ٢، ٢، ٢-هكساكلورو إيثان في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٧٨ م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ١٣-٥

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل أوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٤٨) لإنتاج المركب (3h). المركب (3h) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطّط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ١٣-٦



هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٤٥) مع المركب (٤٩) لإنتاج المركب (٥٠). المركب (٥٠) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١٣-٣ من المخطط ١٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المركب (٤٩) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجارياً، أو يمكن أيضاً إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥

#### الخطوة ١٣-٧

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة أكسدة شطر الكحول للمركب (٥٠) لكيتون لإنتاج المركب (٥١). المركب (٥١) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٥٠) مع عامل مؤكسد مثل ٢-يودوكسي حمض بنزويك في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي ميثيل سلفوكسيد وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٠

#### الخطوة ١٣-٨

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٥٢) من المركب (٥١). المركب (٥٢) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٥١) مع تري فينيل فوسفين وتري إيثيل أمين في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن كربون تترا كلوريد وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ٥٠ م° إلى ٩٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

٢٠

#### الخطوة ١٣-٩

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من مجموعة بنزيل أوكسي كربونيل في المركب (٥٢) يتم تنفيذها لإنتاج المركب (3i). المركب (3i) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة

في الخطوة ٢-٤ من المخطّط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٥٣) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١٠-١ من المخطَّط ١٠، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ١٤-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من مجموعة بنزيل أوكسي كربونيل في المركب (٥٤) لإنتاج المركب (3j). المركب (3j) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطَّط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

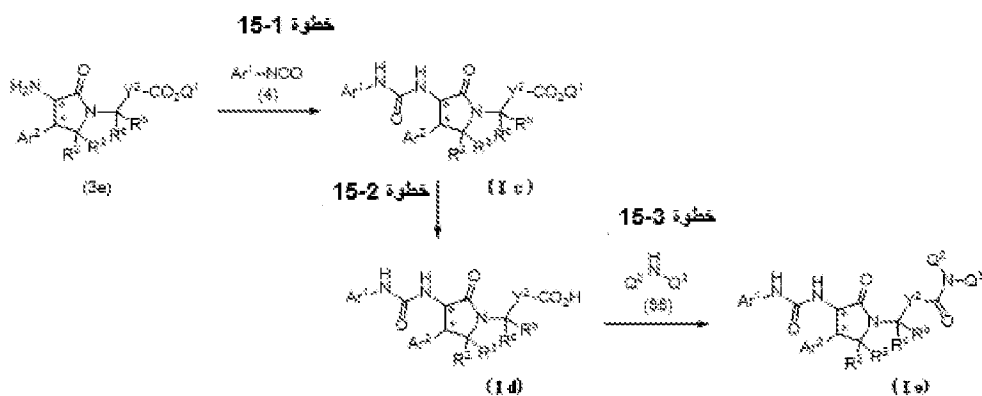
تخليق المركبات (lc)، (ld)، و (le)

المركبات التي تم تمثيلها بالصيغ التالية (lc)، (ld)، و (le) (المركبات يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركبات (lc)، (ld)، و (le)) المركب (l) الذي يمكن إنتاجه من المركب (3e) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطَّط ١٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطَّط ١٥

[الصيغة الكيميائية ٣٠]

#### خطوة 15-2



في الصيغ أعلاه،  $Ar1$ ،  $Ar2$ ،  $R2$ ،  $R3$ ،  $Rb$ ،  $Rc$ ،  $Y2$ ، و  $Q1$  وتكون بحسب الموصوف أعلاه،  $Q2$  و  $Q3$  تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1-6 بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال أو  $Q2$  و  $Q3$  تتخذ صورة مجموعة ألكيلين، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

٥

#### الخطوة ١٥-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (3e) مع المركب (٤) لإنتاج المركب (1c). المركب (1c) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١-٢ من المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ١٥-٢

١٠

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (1c) لإنتاج المركب (1d). المركب (1d) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ١٥-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (1d) مع المركب (٥٥) لإنتاج المركب (1e). المركب (1e) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١٣-٣ من المخطط ١٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥

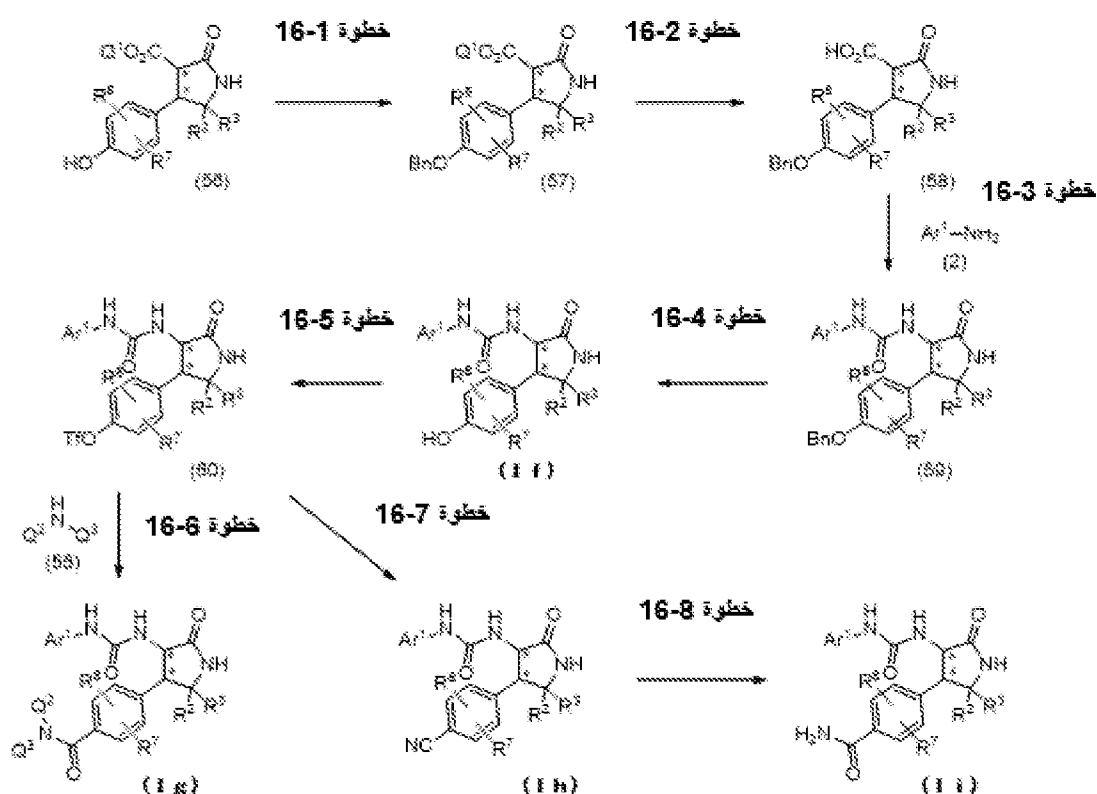
علاوة على ذلك، المركب (٥٥) المستخدم في هذه الخطوة يمكن أن يكون متوفر تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

تخليق المركبات (lf)، (lg)، (lh)، و(li)

المركبات التي تم تمثيله بالصيغ التالية (lf)، (lg)، (lh)، و(li) (المركبات يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركبات (lf)، (lg)، (lh)، و(li)) مع المركب (ا) وفقًا للنموذج الذي يمكن إنتاجه من المركب (٥٦) وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٦، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المخطط ١٦

[الصيغة الكيميائية ٣١]



في الصيغ أعلاه، Ar1، R2، R3، R7، R8، Q1، Q2، وQ3 تكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ١٦-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة حماية الفينوليك مجموعة هيدروكسي في المركب (٥٦) باستخدام بنزيل (Bn) benzyl مجموعة لإنتاج المركب (٥٧). المركب (٥٧) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٥٦) باستخدام بنزيل بروميد benzyl bromide في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تتراهدرو فيوران، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن كربونات صوديوم، كربونات بوتاسيوم، سيزيوم كربونات cesium carbonate وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠م° إلى ٤٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٥٦) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٣ أو ٤، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ١٦-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (٥٧) لإنتاج المركب (٥٨). المركب (٥٨) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ١٦-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٥٩) من المركب (٥٨). المركب (٥٩) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١-١ من المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ١٦-٤

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل مجموعة في المركب (٥٩) لإنتاج المركب (If). المركب (If) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، المعالجة بالهيدروجين للمركب

(٥٩) في مذيب في وجود محفّز مثل ١٠٪ بالاديوم على كربون (١٠٪ C-Pd) وما شابه. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، داي كلورو ميثان، تتراهدرو فيوران، أسيتات إيثيل، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ١٦-٥

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة معالجة مجموعة الهيدروكسي بتراي فلورو ميثان-سلفونيل في المركب (If) لإنتاج المركب (٦٠). المركب (٦٠) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (If) مع عامل معالجة بتراي فلورو ميثان-سلفونيل في مذيب في وجود قاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، ١، ٢-داي كلورو إيثان، بيريدين، تتراهدرو فيوران، N، N-داي ميثيل فوراميد، ١، ٤-دايوكسان، أسيتونيتريل، داي إيثيل إثير، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على عامل المعالجة بتراي فلورو ميثان-سلفونيل trifluoromethane-sulfonylation agent يمكن أن تتضمن N-فينيل بيس (تراي فلورو ميثان سلفانيميد) N-phenyl bis(trifluoromethanesulfonimide)، تراي فلورو ميثان سلفونيك أنهيدريد trifluoromethanesulfonic anhydride وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن كربونات بوتاسيوم، كربونات صوديوم، هيدريد صوديوم، بوتاسيوم فوسفات، N، N-داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، تراي إيثيل أمين، ٢، ٦-لوتيدين وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٧٨ م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند -٢٠ م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ١٦-٦

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (Ig) من المركب (٦٠). المركب (Ig) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦٠) مع المركب (٥٥) في مذيب في وجود

أسيتونيتريل، سيزيوم كربونات، ٢، ٢'-بيس داي (فينيل فوسفينو)-١، ١'-باي نافثيل -2,2' palladium acetate (II)، وموليبدينيوم هكسا كربونيل (Mo(CO)<sub>6</sub>) molybdenum hexacarbonyl (BINAP) bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl، بلاديوم أسيتات palladium acetate (II)، وموليبدينيوم هكسا كربونيل (Mo(CO)<sub>6</sub>) molybdenum hexacarbonyl. الأمتلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تولين وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ٥٠ م° إلى ٨٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ١٦-٧

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (Ih) من المركب (٦٠). المركب (Ih) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦٠) مع سيانيد زنك zinc cyanide (Zn(CN)<sub>2</sub>) في المذيب باستخدام كاشف بالاديوم palladium reagent كمحفّز. الأمتلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ١، ٤-دايوكسان 1,4-dioxane، تولين، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمتلة على كاشف البالاديوم المستخدم يمكن أن تتضمن تترا كيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم (٠) tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند ٢٠ م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضّل أن تكون عند ٦٠ م° إلى ١٠٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### الخطوة ١٦-٨

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي مجموعة السيانو في المركب (Ih) إلى مجموعة أميدو لإنتاج المركب (Ii). المركب (Ii) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (Ih) في مذيب في وجود قاعدة. الأمتلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ماء، ميثانول، إيثانول، بروبانول، ٢-بروبانول، بيوتانول، تتراهدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمتلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن ليثيوم هيدروكسيد، هيدروكسيد صوديوم،



هيدروكسيد بوتاسيوم وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٦٠ م° إلى ١٠٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

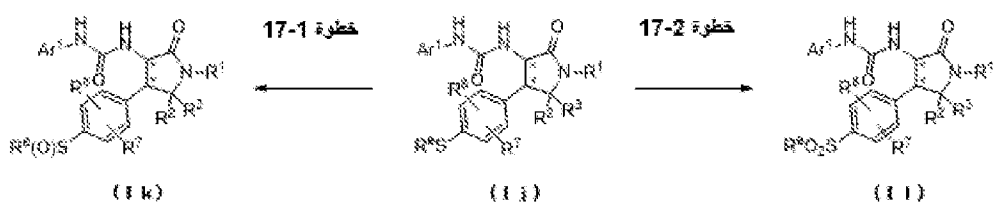
## ٥ تخليق المركبات (Ij)، (Ik)، ومركب (Il)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Ij) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Ij)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركبات تم تمثيله بالصيغ التالية (Ik) و (Il) (المركبات يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركبات (Ik) و (Il)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه من المركب (Ij) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٧، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطط ١٧

### [الصيغة الكيميائية ٣٢]



١٥

في الصيغ أعلاه، Ar<sup>1</sup>، R<sup>1</sup>، R<sup>2</sup>، R<sup>3</sup>، R<sup>7</sup>، و R<sup>8</sup> وتكون بحسب الموصوف أعلاه، Re تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1-6، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ١٧-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحويل مجموعة السلفانيل في المركب (Ij) لمجموعة سلفينيل لإنتاج المركب (Ik). المركب (Ik) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (Ij) مع عامل مؤكسد مثل ميتا-كلورو بيروكسي حمض بنزويك meta-chloroperoxybenzoic acid (CPBA-m) في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، أسيتونيترييل، نتراهدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. كمية العامل المؤكسد المستخدم عادةً ما تتراوح من حوالي ١ إلى ٢ مولار مكافئ بالنسبة لـ ١ مول من المركب (Ij). يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

٥

## ١٠ الخطوة ١٧-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحويل مجموعة السلفانيل في المركب (Ij) لمجموعة سلفونيل لإنتاج المركب (Il). المركب (Il) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (Ij) مع عامل مؤكسد مثل ميتا-كلورو بيروكسي حمض بنزويك في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، أسيتونيترييل، نتراهدرو فيوران، مذيبات مختلطة منها وما شابه. كمية العامل المؤكسد المستخدم عادةً ما تتراوح من حوالي ٢ إلى ٥ مولار مكافئ بالنسبة لـ ١ مول من المركب (Ij). يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٥

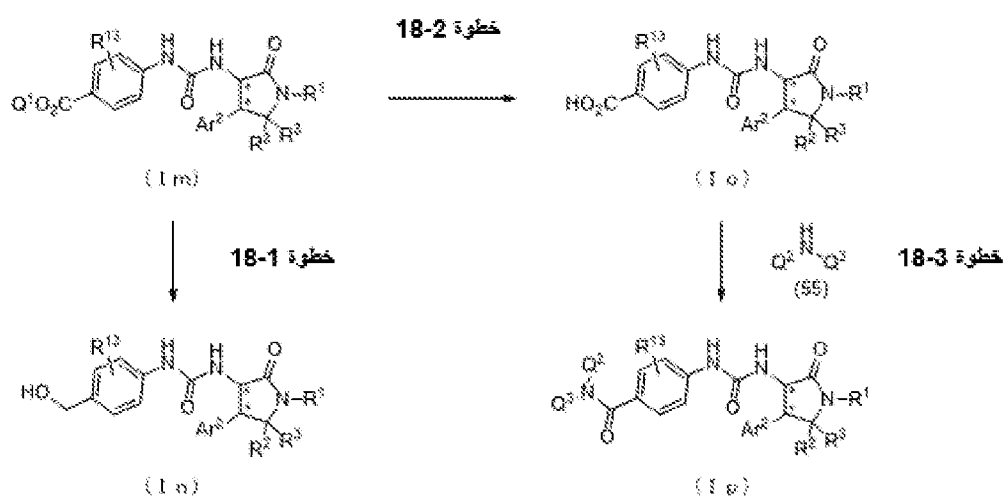
## ٢٠ تخليق المركبات (Im)، (In)، مركب (Io)، ومركب (Ip)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Im) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Im)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركبات تم تمثيله بالصيغ التالية (In)، (Io) و (Ip) (المركبات يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركبات (In)، (Io) و (Ip)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه من المركب (Im) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٨، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥ المخطط ١٨

### [الصيغة الكيميائية ٣٣]



في الصيغ أعلاه، AR2، R1، R2، R3، R13، Q1، Q2، Q3 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

١٠ الخطوة ١٨-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة اختزال شطر الإستر للمركب (Im) لإنتاج المركب (In). المركب (In) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (Im) مع عامل اختزال مثل داي أيزو بيوتيل ألومنيوم هيدريد في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، تتراهدرو فيوران، تولين، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

## الخطوة ١٨-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحليل مائي لشطر الإستر للمركب (Im) لإنتاج المركب (Io). المركب (Io) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-٤ من المخطط ٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## الخطوة ١٨-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (Io) مع المركب (٥٥) لإنتاج المركب (Ip). المركب (Ip) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٣-١٣ من المخطط ١٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

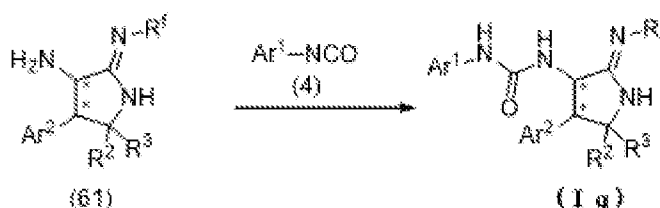
## تخليق مركب (Iq)

١٠ المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Iq) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Iq)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه من المركب (٦١) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطط ١٩

## ١٥ [الصيغة الكيميائية ٣٤]

### خطوة 19-1



في الصيغ أعلاه، Ar1، Ar2، R2، و R3 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، Rf تكون عبارة عن مجموعة ألكيل C1-6، C1-6 مجموعة ألكوكسي، أو مجموعة تي بي إس أوه TBSO، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

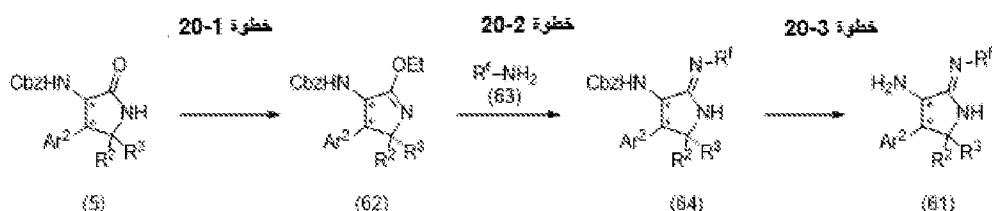
## الخطوة ١٩-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (Iq) من المركب (٦١). المركب (Iq) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ١-٢ من المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

٥ المركب (٦١) يمكن إنتاجه من المركب (٥) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٠، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطط ٢٠

[الصيغة الكيميائية ٣٥]



١٠ في الصيغ أعلاه، AR2، R2، R3، و Rf وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ٢٠-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (٦٢) من المركب (٥). المركب (٦٢) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٥) مع تزاوي إيثيل أوكسونيوم هكسا فلورو فوسفات triethyloxonium hexafluorophosphate (Et3OPF6) في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

## الخطوة ٢٠-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (٦٢) مع المركب (٦٣) لإنتاج المركب (٦٤). المركب (٦٤) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦٢) مع المركب (٦٣) في مذيب في وجود أو غياب الحمض أو القاعدة. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، تولين، تتراهيدرو فيوران، أسيتونيتريل، دايوكسان، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على الحمض الممكن استخدامه يمكن أن تتضمن هيدروجين كلوريد، كلوريد أمونيوم وما شابه. الأمثلة على القاعدة الممكن استخدامها يمكن أن تتضمن تري ميثيل أمين، تري إيثيل أمين، N-ميثيل مورفولين وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند صفر م° إلى ٥٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ١٠ دقائق إلى ٣ أيام.

علاوة على ذلك، المركب (٦٣) يمكن أن تكون متوفرة تجاريًا، أو يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### الخطوة ٢٠-٣

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل أوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٦٤) لإنتاج المركب (٦١). المركب (٦١) يمكن إنتاجه وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٢-٤ من المخطط ٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

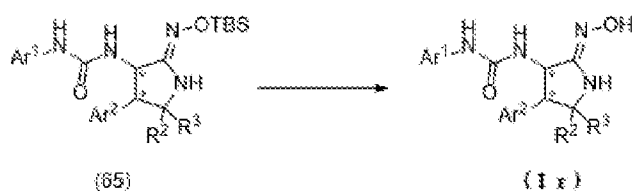
#### تخليق مركب (Ir)

المركب (Ir) يمكن إنتاجه من المركب (٦٥) وفقًا لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### المخطط ٢١

[الصيغة الكيميائية ٣٦]

خطوة 21-1



في الصيغ أعلاه، Ar1، Ar2، R2، و R3 وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

الخطوة ٢١-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتيل داي ميثيل سيليل مجموعة في المركب (٦٥) لإنتاج المركب (Ir). المركب (Ir) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦٥) مع حمض مثل تري فلورو حمض أسيتيك أو كلوريد هيدروجين في خليط مذيب من ماء-دايوكسان.

يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند -٢٠م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند صفر م° إلى ٣٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

المركب (٦٥) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١٩، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

الخطوة ٢٢

١٥ تخليق المركبات (Is) و (It)

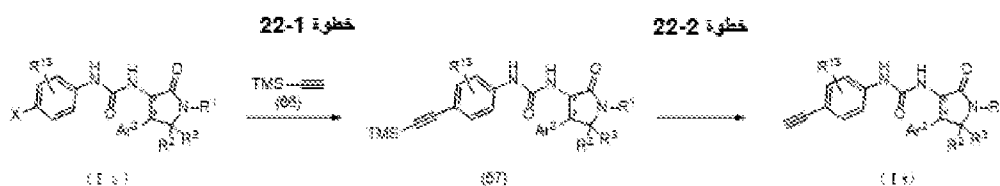
المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Is) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Is)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (It) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (It)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه، على سبيل المثال،

من المركب (Is) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٢، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

## المخطط ٢٢

### [الصيغة الكيميائية ٣٧]



٥

في الصيغ أعلاه، R1، R2، R3، و R13 تكون بحسب الموصوف أعلاه، X تكون عبارة عن ذرة هالوجين، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

## الخطوة ٢٢-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة مفاعلة المركب (Is) مع تري ميثيل سيليل أسيتيلين (٦٦) لإنتاج المركب (٦٧). المركب (٦٧) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (Is) مع تري ميثيل سيليل أسيتيلين trimethylsilylacetylene (٦٦) في مذيب في وجود داي كلورو بيس (تري فينيل فوسفين) بالاديوم dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، يوديد نحاس (I) copper(I) iodide، وتري إيثيل أمين. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ٤٠ م° إلى ٦٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

١٠

١٥

## الخطوة ٢٢-٢

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من تي إم إس TMS مجموعة في المركب (٦٧) يتم إجراؤها لإنتاج المركب (It). المركب (It) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (٦٧) مع كربونات بوتاسيوم في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن

٢٠



ميثانول وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٢٠م° إلى ٤٠م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

#### ٥ تخليق مركب (إيو)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (إيو) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (إيو)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه، على سبيل المثال، من المركب (٦٨) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٣، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

#### ١٠ المخطط ٢٣

[الصيغة الكيميائية ٣٨]



في الصيغ أعلاه، Ar1، R1، R2، R3، R7، R8، و Ra وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

#### ١٥ الخطوة ٢٣-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من t-بيوتوكسي كربونيل مجموعة في المركب (٦٨) لإنتاج المركب (إيو). المركب (إيو) يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في الخطوة ٥-٤ من المخطط ٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المركب (٦٨) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

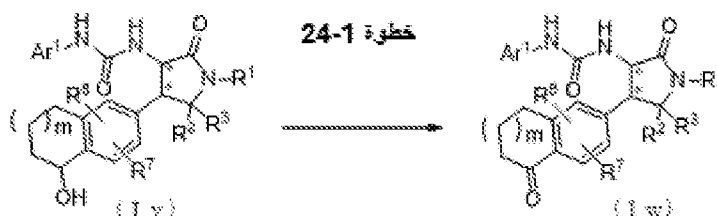
تخليق المركبات (Iv) و (Iw)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Iv) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Iv)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

علاوة على ذلك، المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Iw) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Iw)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه، على سبيل المثال، من المركب (Iv) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٤، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

المخطط ٢٤

[الصيغة الكيميائية ٣٩]



في الصيغ أعلاه، Ar1، R1، R2، R3، R7، R8، و m تكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

الخطوة ٢٤-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة تحويل مجموعة الهيدروكسي في المركب (Iv) لكيتون لإنتاج المركب (Iw). المركب (Iw) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، معالجة المركب (Iv) مع عامل مؤكسد مثل ديس-مارتن بيربودينان في مذيب. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن داي كلورو ميثان، أسيتونيتريل، مذيبات مختلطة منها وما شابه. كمية العامل المؤكسد

المستخدم عادةً ما تتراوح من حوالي ١ إلى ٢ مولار مكافئ بالنسبة لـ ١ مول من المركب. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضَّل أن تكون عند ٢٠ م° إلى ٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

٥ الخطوة ٢٥

تخليق مركب (Ix)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Ix) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Ix)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه، على سبيل المثال، من المركب (٦٩) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٥، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٠

المخطط ٢٥

[الصيغة الكيميائية ٤٠]



في الصيغ أعلاه، Ar1، R1، R2، R3، R7، R8، و m وتكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

١٥

الخطوة ٢٥-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إزالة الحماية من بنزيل مجموعة في المركب (٦٩) لإنتاج المركب (Ix). المركب (Ix) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، المعالجة بالهيدروجين للمركب (٦٩) في مذيب في وجود محفِّز مثل ١٠٪ بالاديوم على كربون (١٠٪ C-Pd). الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن ميثانول، إيثانول، داي كلورو ميثان، تتراهيدرو فيوران،

٢٠

أسيتات إيثيل، N، N-داي ميثيل فورماميد، مذيبات مختلطة منها وما شابه. الأمثلة على القاعدة المستخدمة يمكن أن تتضمن تري إيثيل أسيتات أمونيوم وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ٢٠ م° إلى ٤٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

٥

المركب (٦٩) مستخدمة في هذه الخطوة يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

### تخليق مركب (Iz)

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Iy) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Iy)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ١، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٠

المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة التالية (Iz) (المركب يمكن الإشارة إليها فيما بعد في هذه الوثيقة باسم المركب (Iw)) مع المركب (I) وفقاً للنموذج يمكن إنتاجه، على سبيل المثال، من المركب (Iy) وفقاً لأي من الطرق الموصوفة في المخطط ٢٦، الطرق المشابهة لها، الطرق الموصوفة في الفنون الأخرى، والطرق المشابهة لها.

١٥

### المخطط ٢٦

### [الصيغة الكيميائية ٤١]



في الصيغ أعلاه، Ar1، AR2، R2، R3، و Y1 تكون بحسب الموصوف أعلاه، وكل ذرة كربون تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة.

٢٠

## الخطوة ٢٦-١

هذه الخطوة تكون عبارة عن خطوة إنتاج المركب (IZ) من المركب (Iy). المركب (IZ) يمكن إنتاجه بواسطة، على سبيل المثال، مفاعلة المركب (Iy) مع أزيد صوديوم في مذيب في وجود ترائي إيثيل أمين وحمض أسيتيك. الأمثلة على المذيب المستخدم يمكن أن تتضمن تولين، N، N-داي ميثيل فورماميد، أيزو بروبانول، ماء، مذيبات مختلطة منها وما شابه. يمكن عادةً أن تكون درجة حرارة التفاعل عند صفر م° إلى درجة حرارة ارتجاع المذيب ويفضل أن تكون عند ١٠٠ م° إلى ١٣٠ م°. يختلف وقت التفاعل بناءً على المواد البادئة المستخدمة، المذيب المستخدم، درجة حرارة التفاعل أو ما شابه، لكن عادةً ما تتراوح من ٣٠ دقيقة إلى ٣ أيام.

ملح مقبول دوائياً للمركب (I) وفقاً للنموذج الحالي يمكن إنتاجه باستخدام المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي وفقاً للطريقة المعتادة.

تعد المخططات الموصوفة الأعلى أمثلة على طريقة إنتاج المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو المنتج الوسيط منه. يمكن تعديل هذه المخططات إلى عدة مخططات يمكن فهمها بسرعة بواسطة الشخص الماهر في الفن.

أيضاً، عند الحاجة لمجموعة حامية وفقاً لنوع المجموعة الوظيفية، يمكن إدخال توليفة مناسبة وإجراء خطوات إزالة وفقاً للطريقة المعتادة. بالنسبة لأنواع المجموعات الحامية وإدخال وإزالة المجموعات الحامية، انظر، على سبيل المثال، الطرق الموصوفة في "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," Theodora W. Green & Peter G. M. Wuts, ed., fourth edition, Wiley-Interscience, 2006.

المركبات الوسيطة المستخدمة لتحضير المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يمكن عزلها/ تنقيتها، عند اللزوم، بواسطة استخلاص المذيب، البلورة، إعادة البلورة، الاستشراب الكروماتوجرافي، أو الكروماتوجراف التحضير السائل فائق الأداء أو ما شابه، حيث يكون معنى العزل/ التنقية معروف جيداً للشخص الماهر في الفن.

تم استخدام التعبير "تأثير معزز لـ FPRL1" في النموذج الحالي بمعنى ظهور نشاط معزز عن طريق التأثير على شبيهه بمستقبل ببتيد الفورمايل ١ (FPRL1).

بحسب الموصوف أعلاه، من المعروف أن LXA4 والبيبتيدات الواردة في التقارير كعمززات ذاتية المنشأ لـ FPRL1 تساهم في إزالة الإلتهاب.

المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يظهر نشاط معزز أعلى في، على سبيل المثال، اختبار تدفق الكالسيوم في الخلايا التي تعبير وراثياً بشكل زائد عن FPRL1. لذلك، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه is مفيداً كعامل علاجي أو وقائي ٥ للأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، الاضطرابات المناعية وما شابه.

يمكن أيضاً استخدام المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه لإنتاج صيغ صيدلانية لعلاج أو الوقاية من الأمراض التهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بريون، الداء النشواني، الاضطرابات المناعية وما شابه. ١٠

بالإضافة ذلك، صيغ صيدلانية تحتوي على، كمكوّن فعّال، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه يمكن استخدامه في صورة، على سبيل المثال، عوامل وقائية أو دوائية لعدة حالات مرضية لها علاقة بمستقبل FPRL1 (مثل مرض بهجت، مرض سويت، الذئبة الحمامية الجهازية، تورمات فيجنر، عدوى فيروس ومرض السكري وبتّر الأطراف، السرطانات، العدوى البكتيرية، الإصابات الخارجية الجسدية، الاضطرابات الجسدية بما في ذلك التعرض للإشعاع، ضيق الأوعية الدموية، ردود الفعل التحسسية، التهاب الأنف، الصدمات (الذيفان الداخلي، النزفي، الصدمة، نقص التروية الحشوي، صدمات الدورة الدموية)، التهاب المفاصل الروماتيزمي، النقرس، الصدفية، تضخم البروستاتا الحميد، نقص تروية عضلة القلب، احتشاء عضلة القلب، إصابات الدماغ، أمراض الرئة، مرض الانسداد الرئوي المزمن، مرض انسداد المسالك الهوائية المزمن، مرض انسداد الرئة المزمن، إصابة حادة في الرئة، متلازمة ضيق التنفس الحاد والتهاب الشعب الهوائية المزمن، انتفاخ الرئة، الربو (الربو التحسسي وغير التحسسي)، التليف الرئوي الكيسي، أمراض الكلى، وأمراض الكبيبي الكلوي، والتهاب القولون التقرحي، مرض القولون التهبجي، مرض ٢٥

كرون، التهاب اللثة والآلام، مرض الزهايمر، مرض الإيدز، زرق التهاب العنابية، التهاب الملتحمة، متلازمة سجوجرن، التهاب الأنف وما شابه).

الصيغة الصيدلانية تحتوي على المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه

يمكن أن تتخذ تركيبة صيدلانية تحتوي على، كمكون فعال، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه عدة صور وفقاً للاستخدام. الأمثلة على الصور يمكن أن تتضمن مساحيق أو حبيبات، حبيبات دقيقة، أشربة جافة، أقراص، كبسولات، سوائل للحقن، مراهم، تحاميل، لطخات، أقراص تؤخذ تحت اللسان وما شابه، يتم إعطاؤها في الفم أو بالحقن في طريق غير معوي.

يمكن تشكيل الصيغة الصيدلانية المذكورة كتركيبة صيدلانية تحتوي على، كمكون فعال، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه ومادة إضافة مقبولة دوائياً باستخدام طريقة معروفة جيداً وفقاً لصورة الصيغة الصيدلانية. الأمثلة على المادة المضافة المتضمنة في التركيبة الصيدلانية يمكن أن تتضمن سواغ، مادة تفتيت، مادة ربط، مواد تشحيم، مادة تخفيف، عامل منظم، عامل مساواة التوتر، مادة مطهرة، مادة مرطبة، مادة استحلاب، مادة تشتيت، عامل تثبيت، وكيل إذابة وما شابه. يمكن تحضير التركيبة الصيدلانية بواسطة الخلط المناسب للمركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه مع مادة مضافة أو بواسطة تخفيف المركب (I) أو ملح مقبول دوائياً منه بمادة مضافة وإذابته في المادة المضافة. عند استخدام المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه في توليفة مع عوامل أخرى غير معزز مستقبل FPRL1، يمكن إنتاج التركيبة الصيدلانية عن طريق تشكيل محتويات فعالة من المكونات المذكورة في صيغة بالتزامن أو على التتابع بالطريقة الموصوفة أعلاه.

يمكن إعطاء الصيغة الصيدلانية وفقاً للنموذج الحالي في نظام أو موضعياً عن طريق الفم أو بالحقن في طريق غير معوي (عبر الأنف، عبر الرئتين، عن طريق الوريد، داخل المستقيم، معد للاستعمال تحت الجلد، في العضل، عن طريق الجلد وما شابه).

عند استخدام تركيبة صيدلانية تحتوي على، كمكون فعال، المركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه من أجل العلاج العملي، يتم بشكل مناسب تحديد جرعة المركب (I) وفقاً للنموذج

الحالي أو الملح المقبول دوائياً منه المستخدم كمكون فعّال وفقاً لسن، نوع، ووزن جسم المريض، المرض الذي يعاني منه المريض، درجة العلاج وما شابه. على سبيل المثال، في حالة الإعطاء عن طريق الفم، يمكن إعطاؤه بشكل مناسب إلى شخص بالغ (يفترض أن يبلغ وزن الجسم ٦٠ كجم) في جرعة يومية ضمن نطاق يتراوح من حوالي ٠,٠٣ إلى حوالي ١,٠٠٠ مجم/ الجسم دفعة واحدة أو على عدة دفعات مقسّمة. الجرعة لكل يوم في صورة جرعة عن طريق الفم يفضل أن تتراوح من ٠,٠٦ إلى ٥٤٠ مجم/ الجسم ويفضل أكثر من ٠,١٨ إلى ١٨٠ مجم/ الجسم. في حالة الإعطاء عن طريق غير معوي، يمكن إعطاؤه بشكل مناسب إلى شخص بالغ في جرعة يومية ضمن نطاق يتراوح من حوالي ٠,٠١ إلى حوالي ٣٠٠ مجم/ الجسم دفعة واحدة أو على عدة دفعات مقسّمة. الجرعة لكل يوم في صورة جرعة يتم إعطاؤها في طريق غير معوي يفضل أن تتراوح من ٠,٠١ إلى ١٠٠ مجم/ الجسم ويفضل أكثر من ٠,٠٦ إلى ٦٠ مجم/ الجسم. يمكن تقليل الجرعة للمركب (I) وفقاً للنموذج الحالي أو ملح مقبول دوائياً منه وفقاً لجرعة عوامل أخرى غير معزز مستقبل FPRL1.

#### الأمثلة

فيما يلي في هذه الوثيقة، سيتم وصف الاختراع الحالي بتفصيل أكثر على أساس الأمثلة الاختبارية، الأمثلة، والأمثلة المرجعية. المواد البادئة المستخدمة في إنتاج المركب (I) تتضمن مركب جديد، ولذلك سيتم أيضاً وصف أمثلة الإنتاج للمواد البادئة في صورة الأمثلة المرجعية. لا يقتصر الاختراع الحالي على المركبات الموصوفة في الأمثلة التالية، ويمكن تعديلها بدون الخروج من النطاق وفقاً للاختراع الحالي.

[٠٣٠١]

٢٠ من بين الرموز المستخدمة في كل مثال مرجعي، كل مثال، وكل جدول، No.Ref. يمثل رقم مثال مرجعي، No.Ex. يمثل رقم مثال، D.P. يمثل البيانات الكيميائية المادية، Str. يمثل الصيغة البنوية، و 1H-NMR يمثل طيف spectrum رنين مغناطيسي نووي للبروتون proton nuclear magnetic resonance. CDCl3 يمثل كلوروفوم-d d، و-DMSO-d6 يمثل داي ميثيل سلفوكسيد-d6 dimethyl sulfoxide-d6 (ESI+)MS. يمثل البيانات



الطيفية الكتلية mass spectral data المقاسة بواسطة التأيين برش الإليكترونات electron-spray ionization. الدوران الضوئي optical rotation يمثل دوران ضوئي محدد، تم قياسه في المذيب الموصوف عند التركيز ودرجة الحرارة الموصوفة باستخدام خط D-صوديوم sodium D-line كمصدر ضوء light source.

٥ الخط المتصل المستدق والخط المتقطع في الصيغة البنوية يمثل شكل نسبي في المادة النشطة ضوئياً، لكنه لا يمثل شكل مطلق. الخط المتصل السميكة والخط المتقطع يمثل شكل نسبي في الراسيمات والمادة النشطة ضوئياً المتحصل عليها بواسطة إذابة الراسيمات. ذرة الكربون التي تم تعليمها بـ "\*" تمثل ذرة كربون غير متماثلة. الرابطة على شكل خط متعرج لذرة كربون التي تم تعليمها بـ "\*" يمثل وجود الراسيمات.

١٠ كلاً من R\* و S\* في اسم المركب يمثل شكل فراغي نسبي حول ذرة كربون غير متماثلة.

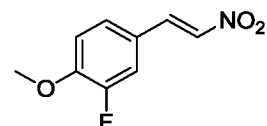
عندما ترتبط كلاً من مجموعة استبدال وذرة هيدروجين بموقعين على حلقة البيروليدين في الصيغة البنوية، تم التعبير عن الشكل النسبي لمجموعات الاستبدال باسم سيس أو ترانس، وأحياناً ما تتبع سيس أو ترانس بشرطة واصله واسم المركب.

١٥ عند اعتبار حلقة البيروليدين كواجهة، فإن سيس تعني أن مجموعتي الاستبدال المتجاورة تكونان على الجانب نفسه، وتعني ترانس أن مجموعتي الاستبدال المتجاورة تكونان على الجانبين المتقابلين.

من أجل تمثيل أيزومرات حول الرابطة المزدوجة والرابطة المزدوجة للإيمين في اسم المركب، تم التعبير عن سيس-أيزومر cis-isomer باسم "Z"، وتم التعبير عن ترانس-أيزومر trans-isomer باسم "E".

٢٠ <مثال مرجعي ١-١>

[الصيغة الكيميائية ٤٢]



(E)-2-Fluoro-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene

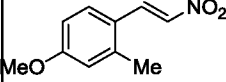
تمت إذابة ٣-فلورو-٤-ميثوكسي بنزالدهايد 3-Fluoro-4-methoxybenzaldehyde (٥٠٠ مجم) في ٢-هيدروكسي إيثيل أمونيوم فورمات 2-hydroxyethylammonium formate (١,٧ جم) تحت جو أرجون argon atmosphere، وتمت إضافة نيترو ميثان nitromethane (١٧٥ ميكرو لتر) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة room temperature لمدة ٩ ساعات. ماء تمت إضافة إلى محلول التفاعل، وتم جمع المادة الصلبة المترسبة بواسطة الترشيح filtration، وتم غسلها بماء. تم تجفيف المادة الصلبة الناتجة للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة صفراء (٦٠٧ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (3H, s), 7.01 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.27–7.32 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 13.3 Hz).

الأمثلة التالية المرجعية ٢-١ إلى ٢٧-١ تم الحصول عليها باستخدام كل ألدهايد عطري aromatic aldehyde مناظر بالطريقة نفسها كما في المثال المرجعي ١-١.

١٥ تم عرض البنيات والبيانات الطيفية spectral data لها في الجداول ١ إلى ٥.

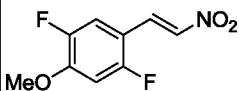
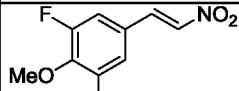
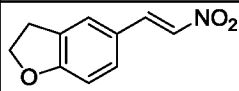
[جدول ۱]

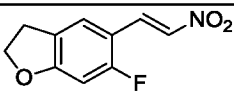
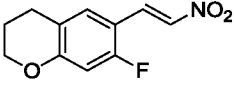
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                             | P.D.                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-١           |  | ٢-١-٤-ميثوكسي-<br>٢-ميثيل-١-<br>نيتروفينيل<br>بنزين<br>(E)-4-<br>methoxy-2- | 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) $\delta$ 2.47 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = |

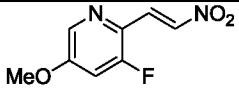


|           |                                 |  |  |
|-----------|---------------------------------|--|--|
| 13.4 Hz). | methoxy-2-(2-nitrovinyl)benzene |  |  |
|-----------|---------------------------------|--|--|

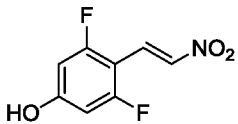
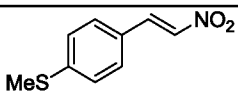
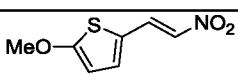
[جدول ٢]

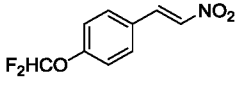
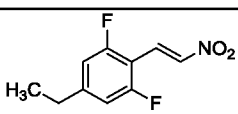
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٦-١           |    | (E)-١، ٤-داي<br>فلورو-٢-ميثوكسي-<br>٥-(٢-نيتروفينيل)<br>بنزين<br>(E)-1,4-difluoro-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)benzene | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, dd, J = 11.0, 6.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 11.0, 6.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 13.4 Hz). |
| ٧-١           |  | (E)-١، ٣-داي<br>فلورو-٢-ميثوكسي-<br>٥-(٢-نيتروفينيل)<br>بنزين<br>(E)-1,3-difluoro-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)benzene | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 4.10 (3H, t, J = 1.8 Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 13.4 Hz).                                    |
| ٨-١           |  | (E)-١، ٢-<br>نيتروفينيل)<br>٣-<br>٢-<br>٣-                                                                          | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.26 (2H, t, J =                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 8.8 Hz), 4.67 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz) 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.4 Hz).                                                               | دای هیدرو بنزو<br>فیوران (E)-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran                                       |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.23 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.72 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 11.6 Hz) 7.30 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 13.4 Hz).                    | (E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran<br>٢-نیترو فینیل (٢-٦-فلورو-٥-٣-دای هیدرو بنزو فیوران |    | ٩-١  |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.00-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.59 (1H, d, J = 11.6 Hz) 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.4 Hz). | (E)-6-chromo-5-(2-nitrovinyl)chromane<br>٢-نیترو فینیل (٢-٦-فلورو-٥-کرومان                                |  | ١٠-١ |

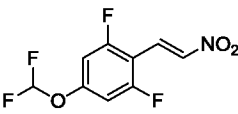
|                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                   |                                                                                    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.93 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz) 7.93 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). | (E)-3-fluoro-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)pyridine<br>ميثوكسي-٢-(٢-نيتروفينيل) بيريدين<br>٣-فلورو-٥-ميثوكسي-٢-(٢-نيتروفينيل) بيريدين |  | ١١-١ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|

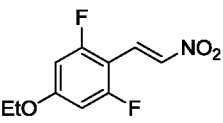
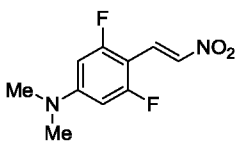
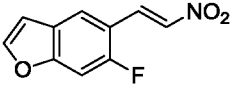
[جدول ٣]

| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                         | P.D.                                                                                                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٢-١          |   | (E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenol<br>فلورو-٤-(٢-نيتروفينيل) فينول | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.49-6.55 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 14.1 Hz).                                                |
| ١٣-١          |  | (E)-4-(2-nitrovinyl)phenyl methyl sulfane<br>سلفان (٢-نيتروفينيل) فينيل | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.53 (3H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.3 Hz). |
| ١٤-١          |  | (E)-2-(2-nitrovinyl)thiophene<br>٢-(٢-نيتروفينيل) كبريت                 | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.98 (3H, s),                                                                                                           |

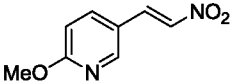
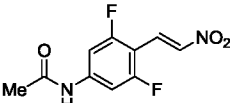
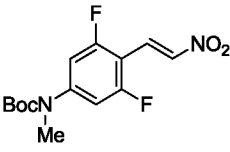
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                    |                                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 6.27 (1H, d, J = 4.2 Hz),<br>7.19 (1H, d, J = 4.2 Hz),<br>7.26 (1H, d, J = 13.3 Hz),<br>8.03 (1H, d, J = 13.3 Hz).                                                         | (E)-2-methoxy-<br>5-(2-nitrovinyl)thiophene                                                        |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.59 (1H, t, J = 73.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 13.3 Hz).                                  | (E)-١-داي (فلورو ميثوكسي)-٤-٢- (نيتروفينيل) بنزين<br>1-(difluoromethoxy)-4-(2-nitrovinyl)benzene   |    | ١٥-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz). | (E)-٥-إيثيل-١، ٣-داي فلورو-٢-٢- (نيتروفينيل) بنزين<br>5-ethyl-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzene |  | ١٦-١ |

[جدول ٤]

| P.D                                                                                                        | الاسم الكيميائي                                                  | البنية                                                                               | رقم مرجعي |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.60 (1H, t, J = 71.5 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 13.9 | (E)-٥-داي (فلورو ميثوكسي)-١، ٣-داي فلورو-٢-٢- (نيتروفينيل) بنزين |  | ١٧-١      |

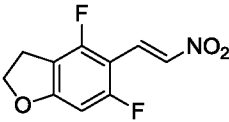
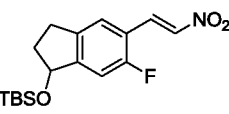
|                                                                                                                                                                             |                                                                                                             |                                                                                      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hz), 8.09 (1H, d, J = 13.9 Hz).                                                                                                                                             | (E)-5-(difluoromethoxy)-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzene                                                |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.54 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 13.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 13.8 Hz). | (E)-٥-إيثوكسي-١,٣-ديفلورو-٢-(٢-نيتروفينيل)بنزين<br>(E)-5-ethoxy-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzene        |    | ١٨-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.06 (6H, s), 6.22 (2H, d, J = 12.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz).                                       | (E)-٣,٥-ديفلورو-N,N-ديميثيل-٤-(٢-نيتروفينيل)أنيلين<br>(E)-3,5-difluoro-N,N-dimethyl-4-(2-nitrovinyl)aniline |  | ١٩-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.81-6.82 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 11.0                                                                                             | (E)-٦-فلورو-٢-(٢-نيتروفينيل)بنزو فيوران<br>(E)-6-fluoro-2-(2-nitrovinyl)benzofuran                          |  | ٢٠-١ |

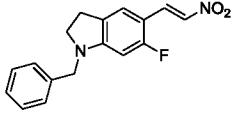
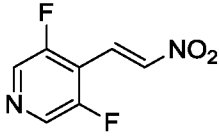


|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                                      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hz), 7.69–7.79 (3H, m),<br>8.17 (1H, d, J = 14.1 Hz).                                                                                                                                          | fluoro-5-(2-nitrovinyl)benzofuran                                                                                                        |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.00 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz). | (E)-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)pyridine<br>٢-ميثوكسي-٥-(E)-نيتروفينيل بيريدين                                                             |    | ٢١-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.22 (3H, s), 7.30 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.42 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J = 13.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 13.8 Hz),                                          | (E)-N-(3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenyl)acetamide<br>فلورو-٤-(E)-N-نيتروفينيل (فينيل) أسيتاميد                                        |  | ٢٢-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.53 (9H, s), 3.31 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.11 (1H, d, J                                                        | (E)-[3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenyl]methylcarbamate<br>فلورو-٤-(E)-[3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)فينيل]ميثيل كارباميك t-بيوتيل إستر |  | ٢٣-١ |

|             |                                                                     |  |  |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|--|--|
| = 14.1 Hz). | difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenyl](methyl)carbamic acid t-butyl ester |  |  |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|--|--|

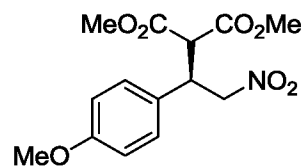
[جدول ٥]

| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                         | P.D                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٤-١      |    | (E)-٤، ٦-داي فلورو-٥-٢-نيتروفينيل) ٣-داي هيدرو بنزو فيوران<br>(E)-4,6-difluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran                                   | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.29 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.76 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 14.1 Hz).                                                                    |
| ٢٥-١      |  | (E)-٦-بيوتيل ٣-داي فلورو-٥-٢-نيتروفينيل) ٣-داي هيدرو-١-إندين-١-يل [أوكسي] ٣-داي ميثيل سيلان<br>(E)-tert-butyl[6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydro-1H- | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.16 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.92-2.05 (1H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 15.6, 6.4 Hz), 5.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.32 (1H, d, J |

|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                  |                                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| = 6.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 14.1 Hz).                                                                                                                                                                       | inden-1-yl]oxy}dimethylsilane                                                    |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.04 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.61 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.38 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.25–7.38 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 13.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 13.9 Hz). | (E)-1-benzyl-6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)indoline<br>فلورو-٥-(٢-نيتروفينيل) إندولين |    | ٢٦-١ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.52 (2H, s).                                                                                                                             | (E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)pyridine<br>فلورو-٤-(٢-نيتروفينيل) بيريدين      |  | ٢٧-١ |

<مثال مرجعي ١-٢>

[الصيغة الكيميائية ٤٣]



(-)-(R\*)-٢-١-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر -(-)  
(R\*)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester

تمت إضافة حمض مالونيك داي ميثيل إستر Malonic acid dimethyl ester (٠,٣٦ مل)  
ونيكيل (II) بيس [N-(S, S), N'-داي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين] بروميد  
nickel(II) bis[(S,S)-N,N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]bromide (٦٨) ٥

مجم) إلى محلول من (E)-١-ميثوكسي-٤-(٢-نيترو فينيل) بنزين (E)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene (٥٠٠ مجم) في تولين (٢,٨ مل) تحت جو أرجون، وتم تقليب المحلول  
عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت  
تنقية البقايا residue بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك silica gel column  
chromatography (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة  
سائل عديم اللون (٨٦٥ مجم). ١٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s),  
3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 12.7, 9.1  
Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.7, 5.1 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H,  
d, J = 9.1 Hz). ١٥

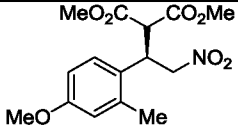
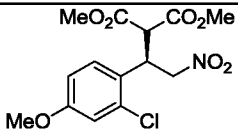
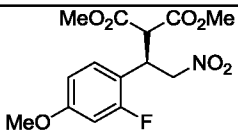
[α]<sub>D</sub>25 = -20 (c 0.26, EtOH)

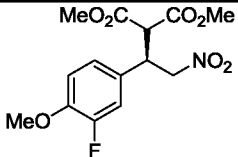
الأمثلة التالية المرجعية ٢-٢ إلى ٢٨-٢ تم الحصول عليها باستخدام نيتروستيرين nitrostyrene  
مناظر بالطريقة نفسها كما في المثال المرجعي ١-٢.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٦ إلى ١٢.

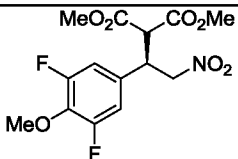
٢٠ [جدول ٦]

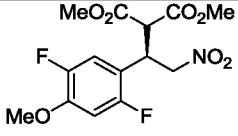
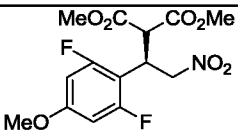
| الرقم<br>المرجعي | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|------------------|--------|-----------------|------|
|                  |        |                 |      |

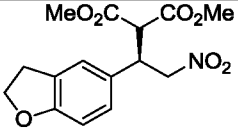
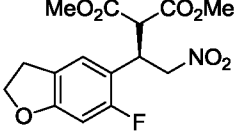
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                   |                                                                                      |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (1H, J = 9.1 Hz), 4.47-4.53 (1H, m), 4.78-4.89 (2H, m), 6.69-6.72 (2H, m), 7.02-7.05 (1H, m).</p>                                                                                  | <p>(R*)-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |    | <p>٢-٢</p> |
| <p>(1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.08 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.64-4.70 (1H, m), 4.92 (1H, dd, J = 13.4, 4.3 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 13.4, 8.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz).</p> | <p>(R*)-2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |   | <p>٣-٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (6H, s), 3.96 (1H, d,</p>                                                                                                                                                                                                      | <p>(R*)-2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |  | <p>٤-٢</p> |

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| J = 9.7 Hz), 4.36 (1H, q, J = 9.7 Hz), 4.89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.59– 6.64 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 8.8 Hz).                                                      | حمض مالونيك داي<br>ميثيل إستر -2-(R*)<br>[1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester                                                                                                                             |                                                                                    |     |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.61 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.86 (3H, s), 4.14–4.20 (1H, m), 4.79–4.91 (2H, m), 6.87–6.99 (3H. m). | (R*)-2-(1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester<br>فلورو-٤-ميثوكسي<br>فينيل)-2-نيترو إيثيل<br>حمض مالونيك داي<br>ميثيل إستر -2-(R*)<br>[1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester |  | ٥-٢ |

[جدول ٧]

| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                             | P.D.                                                 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ٦-٢              |  | (R*)-2-(1-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester<br>داي<br>فلورو-٤-ميثوكسي | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.65 (3H, s), |

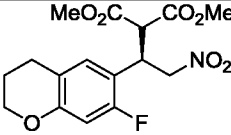
|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.76-3.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.79-4.91 (2H, m), 6.77-6.84 (2H, m).                                                                                                            | ميثوكسي فينيل)-٢-<br>نيترو إيثيل] حمض<br>مالونيك داي ميثيل<br>إستر -1-[2-(R*)<br>(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester                                      |                                                                                      |     |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 4.83-4.91 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz). | (R*)-٢-[-١-(٢, ٥-<br>داي فلورو-٤-<br>ميثوكسي فينيل)-٢-<br>نيترو إيثيل] حمض<br>مالونيك داي ميثيل<br>إستر -1-[2-(R*)<br>(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester |   | ٧-٢ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s),                                                                                                                                   | (-)-٢-[-١-(<br>٢, ٦-داي فلورو-٤-<br>ميثوكسي فينيل)-٢-<br>نيترو إيثيل] حمض<br>مالونيك داي ميثيل<br>إستر -1-[2-(R*)<br>(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester  |  | ٨-٢ |

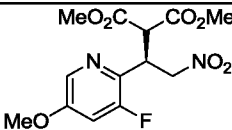
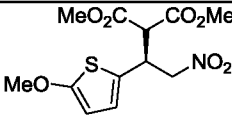
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>3.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 13.1, 10.1 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.1, 4.7 Hz), 6.41- 6.47 (2H, m).<br/><br/>[α]<sub>D</sub>24= -25 (c 0.11, EtOH)</p>                                                                    | <p>نيترو إيثيل حمض مالونيك داي ميثيل إستر (-)-(R*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p>                                                              |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.78-4.90 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, s).</p> | <p>[-3, 2)-1]-2-(R*) داي هيدرو بنزو فيوران -5-يل-2- نيترو إيثيل حمض مالونيك داي ميثيل إستر (-)-(R*)-2-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p>               |   | <p>٩-٢</p>  |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.58 (3H, s), 3.77</p>                                                                                                                                                                      | <p>[-1]-2-(R*)-(-) (٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران -5-يل-2- نيترو إيثيل حمض مالونيك داي ميثيل إستر (-)-(R*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |  | <p>١٠-٢</p> |

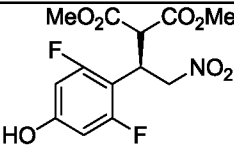
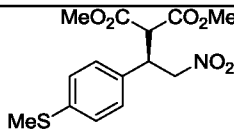


|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                            |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(3H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.29-4.35 (1H, m), 4.59 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz ).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26= -20 (c 0.31, EtOH)</p> | <p>يل)-٢-نيترو إيثيل]<br/>حمض مالونيك داي<br/>ميثيل إستر -(-)<br/>(R*)-2-[1-(6-<br/>fluoro-2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-2-<br/>nitroethyl]malonic<br/>acid dimethyl<br/>ester</p> |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

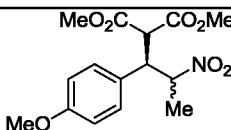
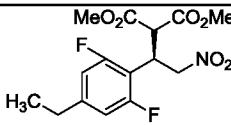
[جدول ٨]

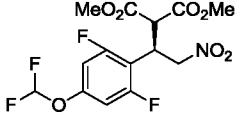
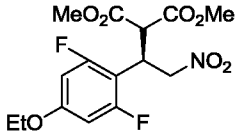
| P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                              | البنية                                                                               | الرقم المرجعي |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-1.98 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.30 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz ).</p> | <p>(R*)-٢-[١-(٧-<br/>فلورو كرومان-٦-<br/>يل)-٢-نيترو إيثيل]<br/>حمض مالونيك داي<br/>ميثيل إستر -(-)<br/>(R*)-2-[1-(7-<br/>fluorochroman-<br/>6-yl)-2-<br/>nitroethyl]malonic<br/>acid dimethyl<br/>ester</p> |  | <p>١١-٢</p>   |

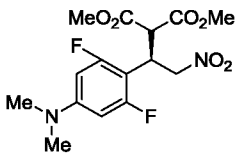
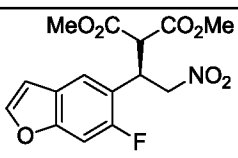
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |                                                                                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.62-4.67 (1H, m), 4.89 (1H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.1, 9.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p> | <p>(S*)-2-[1-(3-fluoro-5-methoxypridin-2-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |    | <p>١٢-٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.81-4.89 (2H, m), 5.98 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.2 Hz).</p>                                                       | <p>(S*)-2-[1-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p>        |  | <p>١٣-٢</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                          |                                                                                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.62-4.69 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 5.79 (1H, brs), 6.35-6.41 (2H, m).</p> | <p>(R*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p> |    | <p>١٤-٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.45 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.17-4.23 (1H, m), 4.81-4.92 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).</p>                   | <p>(R*)-2-[1-(4-(methylthio)phenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester</p>         |  | <p>١٥-٢</p> |

[جدول ٩]

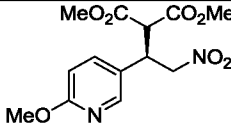
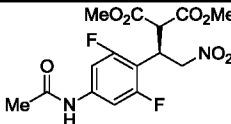
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                    | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٦-٢             |    | ميثوكسي فينيل-٢-<br>نيترو بروبيل] حمض<br>مالونيك داي ميثيل<br>إستر 2-[(1R*)-1-(4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-<br>nitropropyl]maloni<br>c acid dimethyl<br>ester                       | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.35 (0.6H, d, J = 6.7 Hz), 1.42 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 3.40-3.52 (6H, m), 3.72-4.41 (5H, m), 5.01-5.15 (1H, m), 6.80-7.40 (4H, m).                                                                                              |
| ١٧-٢             |  | إيثيل-٢، ٦-داي<br>فلورو فينيل-٢-نيترو<br>إيثيل] حمض مالونيك<br>داي ميثيل إستر<br>(R*)-2-[1-(4-ethyl-2,6-<br>difluorophenyl)-<br>2-<br>nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.55 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.95 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 13.4, 9.8 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 6.73 (2H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz). |

| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                             | P.D                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٨-٢      |    | (R*)-٢-{1-[4-(difluoromethoxy)-2,6-difluorophenyl]-2-nitroethyl}malonic acid dimethyl ester | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.58 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.71 (1H, dt, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 13.3, 10.3 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 13.3, 4.2 Hz), 6.50 (1H, t, J = 72.6 Hz), 6.69–6.74 (2H, m).</p>  |
| ١٩-٢      |  | (R*)-٢-{1-[4-ethoxy-2,6-difluorophenyl]-2-nitroethyl}malonic acid dimethyl ester            | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.66 (1H, td, J = 10.2, 4.8 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 13.0, 10.2 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.0, 4.8</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |                                                                                      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hz), 6.39–6.45 (2H, m).                                                                                                                                                                                                                                    | nitroethyl]malonic acid dimethyl ester                                                         |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.92 (6H, s), 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.62 (1H, td, J = 10.4, 5.1 Hz), 4.80 (1H, t, J = 11.3 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 6.13 (2H, d, J = 12.8 Hz).</p> | <p>(R*)-2-{1-(4-(dimethylamino)-2,6-difluorophenyl)-nitroethyl}malonic acid dimethyl ester</p> |    | ٢٠-٢ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.54 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.49–4.55 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 4.99 (1H,</p>                                                                          | <p>(R*)-2-{1-(6-fluoro-2-furyl)-nitroethyl}malonic acid dimethyl ester</p>                     |  | ٢١-٢ |

|                                                                                                                                     |                                                                               |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| dd, J = 13.2, 8.9 Hz),<br>6.71-6.72 (1H, m), 7.25<br>(1H, d, J = 12.8 Hz), 7.44<br>(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.61<br>(1H, d, J = 2.4 Hz) | fluorobenzofuran-<br>5-yl)-2-<br>nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ١١]

| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                   | P.D                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٢-٢      |    | ميثوكسي بيريدين-٣-يل<br>(٢-نيترو إيثيل)<br>حمض مالونيك داي<br>ميثيل إستر (R*)-2-<br>[1-(6-methoxypyridin-<br>3-yl)-2-nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester | 1H-NMR (400 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.62 (3H, s),<br>3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d,<br>J = 9.2 Hz), 3.91 (3H, s),<br>4.17-4.23 (1H, m), 4.80-<br>4.93 (2H, m), 6.71 (1H, d,<br>J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd,<br>J = 8.6, 2.4 Hz), 8.05 (1H,<br>d, J = 2.4 Hz). |
| ٢٣-٢      |  | أسيتاميد-٢، ٦-داي<br>فلورو فينيل)-٢-نيترو<br>إيثيل] حمض مالونيك<br>داي ميثيل إستر<br>(R*)-2-[1-(4-                                                                | 1H-NMR (400 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.18 (3H, s),<br>3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s),<br>3.94 (1H, d, J = 10.4 Hz),<br>4.66-4.73 (1H, m), 4.82<br>(1H, dd, J = 13.1, 10.1                                                                                    |

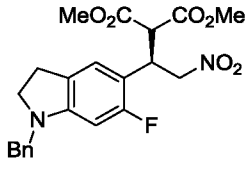
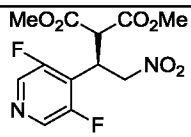




|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                            |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.62-4.69 (3H, m), 4.80 (1H, dd, J = 12.8, 9.8 Hz), 4.90 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.8 Hz). | يل)-٢-نيترو إيثيل]<br>حمض مالونيك داي<br>ميثيل إستر -2-(R*)<br>[1-(4,6-difluoro-<br>2,3-<br>dihydrobenzofura<br>n-5-yl)-2-<br>nitroethyl]malonic<br>acid dimethyl<br>ester |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ١٢]

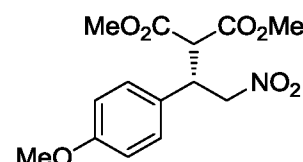
| رقم مرجعي | البنية | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                      | P.D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٦-٢      |        | ٢-(1-(R*)-1-)-١-<br>[t-بيوتيل داي ميثيل<br>سيليل) أوكسي]-٦-<br>فلورو-٢، ٣-داي<br>هيدرو-١-إندين-٥-<br>يل)-٢-نيترو إيثيل]<br>حمض مالونيك داي<br>ميثيل إستر -2-<br>1-{1-(1R*)-1-<br>[(tert-<br>butyldimethylsilyl)<br>oxy]-6-fluoro-<br>2,3-dihydro-1H- | 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0.14 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.94 (9H, d, J = 1.2 Hz), 1.85-1.95 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.50 (1.5H, s), 3.60 (1.5H, s), 3.76 (1.5H, s), 3.77 (1.5H, s), 3.98 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.36-4.45 (1H, m), 4.87-4.97 (2H, m), 5.15-5.19 (1H, m), 6.93- |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                       |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 6.97 (1H, m), 7.01-7.04 (1H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                 | inden-5-yl}-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester                               |                                                                                       |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.89 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.37 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.20 (2H, s), 4.28 (1H, dt, J = 9.7, 7.3 Hz), 4.85 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28-7.36 (5H, m). | (R*)-2-[1-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester |     | ٢٧-٢ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.60 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.76 (1H, td, J = 9.9, 4.5 Hz), 4.88 (1H, dd, J = 13.8, 10.1 Hz), 4.97 (1H, dd, J = 13.8, 4.6 Hz), 8.36 (2H, s).                                                                                    | (R*)-2-[1-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester      |  | ٢٨-٢ |

|  |                     |  |  |
|--|---------------------|--|--|
|  | acid dimethyl ester |  |  |
|--|---------------------|--|--|

مثال مرجعي ٣-١ <

[الصيغة الكيميائية ٤٤]



(+)-(S\*)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester (+)-(S\*)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester

تم استخدام نيكل (II) بيس [N', N-(R, R)-داي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين] بروميد Nickel(II)bis[(R,R)-N,N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]bromide كمحفز بدلاً من نيكل (II) بيس [N-(S, S)-داي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين] بروميد، وتم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢-١ للحصول على المركب الأصلي.

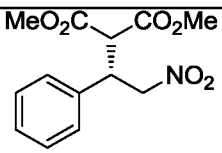
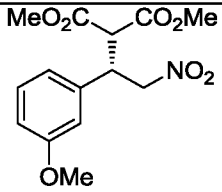
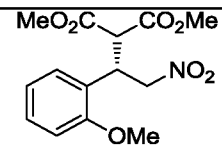
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 12.7, 9.1 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.7, 5.1 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz).

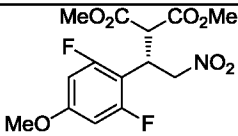
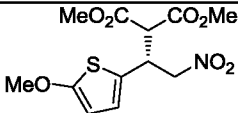
[α]<sub>D</sub>25 = +14 (c 0.26, EtOH)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٣-١ باستخدام نيتروستيرين مناظر للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٣-٢ إلى ٣-٨.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ١٣ إلى ١٤.

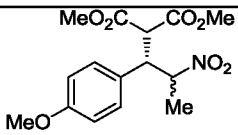
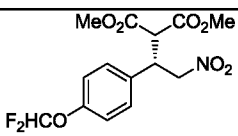
[جدول ١٣]

| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                                               |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-٣              |    | (S*)-٢-(٢-نيترو-١-فينيل إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر<br>nitro-1-phenylethyl]malonic acid dimethyl ester                        | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22-4.28 (1H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 7.22-7.35 (5H, m).</p>                                         |
| ٣-٣              |   | (S*)-٢-[١-(٣-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر<br>(3-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.18-4.25 (1H, m), 4.84-4.94 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz).</p> |
| ٤-٣              |  | (S*)-٢-[١-(٢-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر                                                               | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.49 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.16 (1H, d, J = 9.6 Hz),</p>                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.34-4.41 (1H, m), 4.86 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 13.0, 9.6 Hz), 6.84-6.88 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.21-7.26 (1H, m).                                                                                                       | (S*)-2-[1-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester                     |                                                                                      |     |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 13.1, 10.1 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.1, 4.7 Hz), 6.41- 6.47 (2H, m).<br>[α] <sub>D</sub> 24= +15 (c 0.07, EtOH) | (+)-(S*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester |    | ٥-٣ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.81-                                                                                                                              | (R*)-2-[1-(2-methoxythiophen-5-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester           |  | ٦-٣ |

|                                                                   |                                                                      |  |  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|--|
| 4.89 (2H, m), 5.98 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.2 Hz). | [1-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester |  |  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|--|

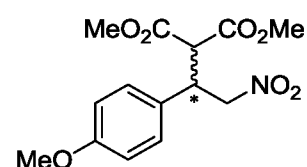
[جدول ١٤]

| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                       |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٧-٣           |   | ٢-[(1S*)-١-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو بروپيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر (4-methoxyphenyl)-2-nitropropyl]malonic acid dimethyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.35 (0.6H, d, J = 6.7 Hz), 1.42 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 3.40-3.52 (6H, m), 3.72-4.41 (5H, m), 5.01-5.15 (1H, m), 6.80-7.40 (4H, m). |
| ٨-٣           |  | ٢-[(1S*)-١-(٤-داي فلورو فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر (4-fluorophenyl)-2-nitropropyl]malonic acid dimethyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.59 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.22-4.28                                                                     |

|                                                                                                            |                                                                                           |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| (1H, m), 4.82-4.94 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). | ميثيل إستر -2-(S*) [1-(4-difluoromethoxy)phenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

مثال مرجعي ٤-١ <

[الصيغة الكيميائية ٤٥]



(±)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester

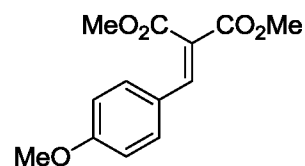
(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١-٢ باستخدام (±)-نيكل (II) بيس [N, N'-داي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين] بروميد -Nickel(II)bis[N, N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]bromide كمحفز بدلاً من نيكل (II) بيس [S, N-(S)-N'-داي بنزيل سيكلو هكسان-١، ٢-داي أمين] بروميد للحصول على المركب الأصلي.

1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 12.7, 9.1 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.7, 5.1 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz)

مثال مرجعي ٥-١ <

[الصيغة الكيميائية ٤٦]



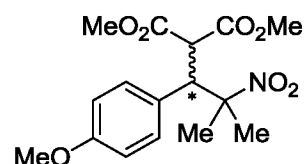
٢-(٤-ميثوكسي بنزيلدين) حمض مالونيك داي ميثيل إستر 2-(4-Methoxybenzylidene)malonic acid dimethyl ester

٥ تمت إضافة بيريدين (٠,٤ مل) وحمض أسيتيك (٠,٤٧ مل) إلى محلول من p-أنيس ألدهايد p-anisaldehyde (٠,٥ مل) وحمض مالونيك داي ميثيل إستر malonic acid dimethyl ester (٤,٧ مل) في بنزين (٠,٩ مل) تحت جو أرجون، لإنتاج محلول تفاعل. تم تسخين محلول التفاعل حتى الارتجاع باستخدام جهاز دين-ستارك لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة أسيتات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم غسل الخليط بـ ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك، محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع، ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٩,٥ جم).

١٥  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.71 (s, 1H).

<مثال مرجعي ١-٦>

[الصيغة الكيميائية ٤٧]





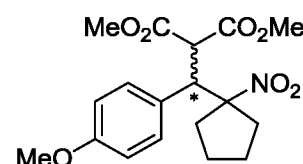
(±)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-2-nitropropyl]malonic acid dimethyl ester

٥ تمت إضافة ٢-نيترو بروبان 2-Nitropropane (٠,١٤ مل) وفلوريد بوتاسيوم مدعوم على ألومينا (KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) alumina (٤٠٠ مجم) إلى محلول من ٢-(٤-ميثوكسي بنزليدين) حمض مالونيك داي ميثيل إستر 2-(4-methoxybenzylidene)malonic acid dimethyl ester (٢٥٠ مجم) في داي ميثيل سلفوكسيد (٠,٨ مل) تحت جو أرجون، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة ونصف. تمت إضافة داي إيثيل إيثر Diethyl ether إلى محلول التفاعل، تمت إزالة المادة غير القابلة للذوبان بواسطة الترشيح، وتم غسل المحلول بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٢٩٨ مجم).

١٥ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, s), 1.64 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz).

حتمال مرجعي ٦-٢ <

[الصيغة الكيميائية ٤٨]



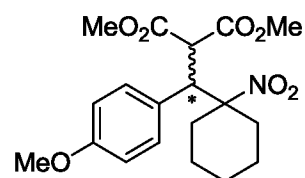
٢٠ (±)-2-[(4-Methoxyphenyl)-(1-nitrocyclopentyl)methyl]malonic acid dimethyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٦-١ باستخدام نيترو سيكلو بنتان nitrocyclopentane بدلاً من ٢-نيترو بروبان للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43–1.86 (6H, m), 2.33–2.42 (1H, m), 2.45–2.53 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.31 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.1 Hz).

مثال مرجعي ٦-٣ <

[الصيغة الكيميائية ٤٩]



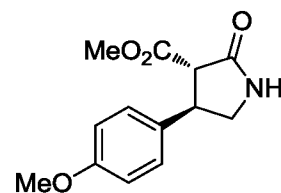
١٠ (±)-٢-[(٤-ميثوكسي فينيل)-(١-نيترو سيكلو هكسيل)ميثيل]حمض مالونيك داي ميثيل إستر  
(±)-2-[(4-Methoxyphenyl)-(1-nitrocyclohexyl)methyl]malonic acid dimethyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٦-١ باستخدام نيترو سيكلو هكسان nitrocyclohexane بدلاً من ٢-نيترو بروبان للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10–1.17 (2H, m), 1.22–1.68 (6H, m), 2.35–2.44 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.32 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (2H, brd, J = 7.9 Hz).

مثال مرجعي ٧-١ <

٢٠ [الصيغة الكيميائية ٥٠]



(-)-(R\*, S\*)-٤-٤-(ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل  
إستر (-)-(3S\*, 4R\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic  
acid methyl ester

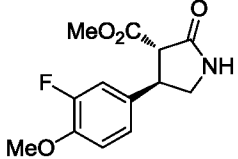
٥ تمت إضافة كلوريد نيكل (II) هكسا هيدرات Nickel(II) chloride hexahydrate (١,٣ جم) إلى محلول من (R\*)-٢-١-٤-(ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر (R\*)-2-[1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester (١,٧ جم) في ميثانول (١١٠ مل) تحت جو أرجون، لإنتاج محلول تفاعل. إلى محلول التفاعل، تمت إضافة بوروهيدريد صوديوم (١,٠٣ جم) على عدة جرعات تحت التبريد بالتلج-ice-cooling، وتمت تدفئة محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تقلبيه لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع وأسيئات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تم استخلاص الخليط بأسيئات إيثيل، وتم غسل المستخلص بماء ومحلول ملحي brine على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل المنتج الخام بإيثانول-داي أيزو بروبيل إثير، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٨٤٠ مجم). ١٥

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).

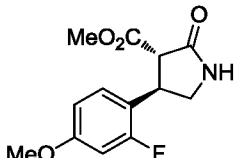
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -96 (c 0.19, EtOH) ٢٠

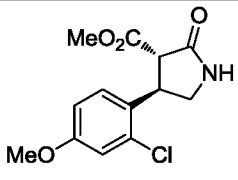
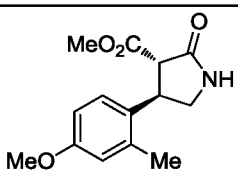
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٧-١ باستخدام مادة نيترو منازرة للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٧-٢ إلى ٧-٤. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ١٥ إلى ٢٥.

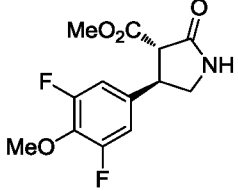
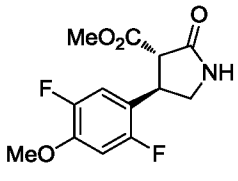
[جدول ١٥]

| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                   | P.D.                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٧-٢              |  | (3 <sup>S*</sup> , 4 <sup>R*</sup> )-٤-(٣-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر<br>(3 <sup>S*</sup> ,4 <sup>R*</sup> )-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.38 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, brs), 6.90-7.01 (3H, m). |

[جدول ١٦]

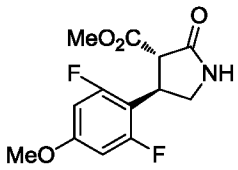
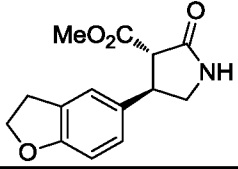
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                   | P.D.                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| ٧-٣              |  | (3 <sup>S*</sup> , 4 <sup>R*</sup> )-٤-(٢-فلورو-٣-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر<br>(3 <sup>S*</sup> ,4 <sup>R*</sup> )-4-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.44 (1H, dd, J = |

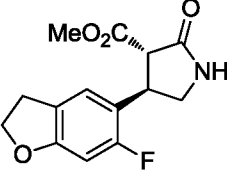
|                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.7, 7.9 Hz), 3.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s) 4.22 (1H, q, J = 8.9 Hz), 6.15 (1H, s), 6.62- 6.68 (2H, m), 7.15 (1H, t, J = 8.5Hz).                                                                                             | ميثوكسي فينيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>حمض كربوكسيلي<br>ميثيل إستر<br>(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester                                 |                                                                                      |     |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.35-3.41 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.89 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.47 (1H, q, J = 7.9 Hz), 5.70 (1H, brs), 6.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.6 Hz). | -٤-(R*٤, S*٣)<br>-٢-كلورو-٤-<br>ميثوكسي فينيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>حمض كربوكسيلي<br>ميثيل إستر<br>(3S*,4R*)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester |   | ٤-٧ |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.36 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.57                                                                                                                                                                                         | -٤-(R*٤, S*٣)<br>-٤-ميثوكسي-٢-<br>ميثيل فينيل)-٢-أوكسو                                                                                                                                           |  | ٥-٧ |

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <p>(1H, d, J = 9.1 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.31 (1H, q, J = 8.4 Hz), 6.09 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz).</p>   | <p>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلميثيل إستر<br/>(3S*,4R*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p>                                                                                |                                                                                      |     |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.37 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (3H, s) 4.05 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.69 (1H, brs), 6.78-6.85 (2H, m).</p> | <p>-(R*٤، S*٣)-٤-<br/>(٣، ٥-داي فلورو-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلميثيل<br/>إستر<br/>(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |    | ٦-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.62 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s)</p>                                                              | <p>-(R*٤، S*٣)-٤-<br/>(٢، ٥-داي فلورو-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلميثيل</p>                                                                                                         |  | ٧-٧ |

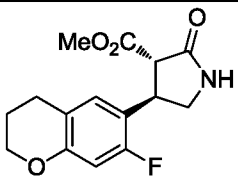
|                                                                                                                |                                                                                                          |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| s) 4.20 (1H, q, J = 8.9 Hz), 6.14 (1H, brs) 6.71 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz ). | ميثيل إستر<br>(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ١٧]

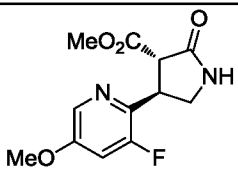
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨-٧           |   | (-)-(R*٤، S*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (-)<br>(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.24 (1H, brs), 6.43-6.50 (2H, m).<br>[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -120 (c 0.11, EtOH) |
| ٩-٧           |  | (-)-(R*٤، S*٣)-٤-(٢، ٦-داي هيدرو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (-)<br>(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.24 (1H, brs), 6.43-6.50 (2H, m).<br>[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -120 (c 0.11, EtOH) |

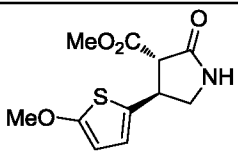
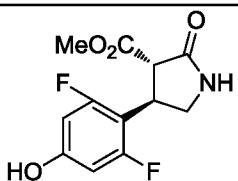
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>8.8 Hz), 3.38 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.78 (3H, s) 4.06 (1H, q, J = 9.0 Hz), 4.57 (2H, t, J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, s).</p>                                                                                           | <p>بنزو فيوران-٥-يل-)<br/>٢-أوكسو بيروليدين-<br/>٣-حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر<br/>(3S*,4R*)-4-<br/>(2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-2-<br/>oxopyrrolidine-3-<br/>carboxylic acid<br/>methyl ester</p>                                                                                            |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.15 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.41 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.66 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.74-3.79 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.19 (1H, q, J = 8.6 Hz), 4.61 (2H, t, J = 8.9 Hz), 5.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz).<br/>[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -121 (c 0.20, EtOH)</p> | <p>(-)-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-<br/>٤-(٦-فلورو-٢-، ٣-<br/>داي هيدرو بنزو<br/>فيوران-٥-يل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر (-)<br/>(3S*,4R*)-4-(6-<br/>fluoro-2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-2-<br/>oxopyrrolidine-3-<br/>carboxylic acid<br/>methyl ester</p> |  | <p>١٠-٧</p> |

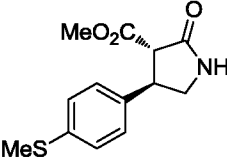
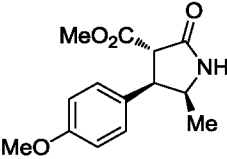


|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.01 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.67 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11-4.17 (3H, m), 5.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz).</p> | <p>(S*)<sup>3</sup>، (R*)<sup>4</sup>-4-<br/>         (٧-فلورو كرومان-٦-يل)-٢-أوكسو<br/>         بيروليدين-٣-حمض<br/>         كربوكسيلميثيل إستر<br/>         (3S*,4R*)-4-(7-fluorochroman-6-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |  | ١١-٧ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|

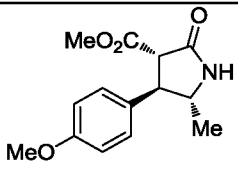
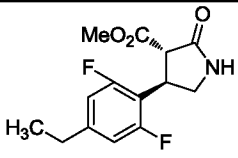
[جدول ١٨]

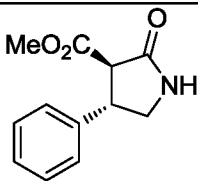
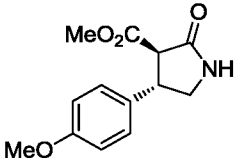
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                               | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٢-٧          |  | <p>(S*)<sup>3</sup>، (R*)<sup>4</sup>-4-<br/>         (٣-فلورو-٥-ميثوكسي بيريدين-٢-يل)-٢-أوكسو<br/>         بيروليدين-٣-حمض<br/>         كربوكسيلميثيل إستر<br/>         (3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.53 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.52 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.72 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                 | carboxylic acid<br>methyl ester                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.41 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.22 (1H, q, J = 9.1 Hz), 5.78 (1H, brs), 6.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 4.2 Hz).</p> | <p>-<math>\epsilon</math>-(R*<math>\epsilon</math>, S*<math>\epsilon</math>)<br/>-٥-ميثوكسي ثيو فين-<br/>٢-يل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلميثيل إستر<br/>(3S*,4R*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p>                                          |    | ١٣-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.12 (1H, q, J = 9.6 Hz), 6.43-6.49 (2H, m), 8.27 (1H, s), 10.41 (1H, brs).</p>                                                            | <p>-<math>\epsilon</math>-(R*<math>\epsilon</math>, S*<math>\epsilon</math>)<br/>-٢, ٦-داي فلورو-<math>\epsilon</math>-<br/>هيدروكسي فينيل-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلميثيل<br/>إستر<br/>(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |  | ١٤-٧ |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.10 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.92 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz).</p> | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-<br/>         (٤-ميثيل ثيو فينيل)-<br/>         ٢-أوكسو بيروليدين-<br/>         ٣-حمض كربوكسيلي<br/>         ميثيل إستر<br/>         (3S*,4R*)-4-(4-methylthiophenyl)-<br/>         2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br/>         methyl ester</p>                                              |    | <p>١٥-٧</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.67 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.21 (1H, s).</p>                                         | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-<br/>         -(S*<sup>٥</sup>)-<br/>         (ميثوكسي فينيل)-<br/>         ميثيل ٢-أوكسو بيروليدين-<br/>         ٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر<br/>         (3S*,4R*,5S*)-<br/>         4-(4-methoxyphenyl)-<br/>         5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br/>         methyl ester</p> |  | <p>١٦-٧</p> |

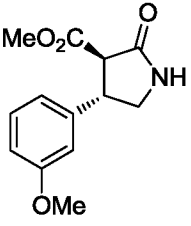
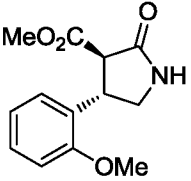
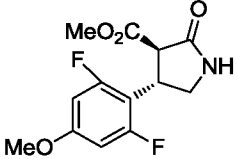
[جدول ١٩]

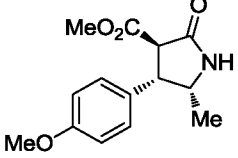
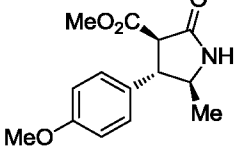
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٧-٧             |    | <p>(<math>S^{*3}</math>، <math>R^{*4}</math>)،<br/> <math>(R^{*5})</math>-<math>\epsilon</math>-<math>\epsilon</math>-<br/>         ميثوكسي فينيل)-<math>\epsilon</math>-<br/>         ميثيل-<math>\epsilon</math>-أوكسو<br/>         بيروليدين-<math>\epsilon</math>-حمض<br/>         كربوكسيلي ميثيل إستر<br/> <math>(3S^{*},4R^{*},5R^{*})</math>-<br/>         4-(4-methoxyphenyl)-<br/>         5-methyl-2-<br/>         oxopyrrolidine-3-<br/>         carboxylic acid<br/>         methyl ester</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.1 Hz).</p>                     |
| ١٨-٧             |  | <p>(<math>S^{*3}</math>، <math>R^{*4}</math>)،<br/> <math>(R^{*5})</math>-<math>\epsilon</math>-<math>\epsilon</math>-<br/>         إيثيل-<math>\epsilon</math>، ٦-داي<br/>         فلورو فينيل)-<math>\epsilon</math>-<br/>         أوكسو<br/>         بيروليدين-<math>\epsilon</math>-حمض<br/>         كربوكسيلي ميثيل إستر<br/> <math>(3S^{*},4R^{*})</math>-4-(4-<br/>         ethyl-2,6-<br/>         difluorophenyl)-<br/>         2-oxopyrrolidine-<br/>         3-carboxylic acid</p>              | <p>1H-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.68 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.52 (1H, q, J = 9.8 Hz), 6.03 (1H, brs), 6.75 (2H, dd, J = 12.2, 3.1 Hz).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | methyl ester                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.44 (1H, dd, J = 9.7, 8.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 4.14 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.82 (1H, brs), 7.25-7.38 (5H, m).</p>                                                                                                      | <p>(S*, R*)-2-<br/>أوكسو-٤-فينيل<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيل ميثيل إستر<br/>(3R*,4S*)-2-<br/>oxo-4-<br/>phenylpyrrolidine<br/>-3-carboxylic<br/>acid methyl ester</p>                                         |  | ١٩-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.40 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).<br/>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>25= +89 (c 0.16, EtOH)</p> | <p>(S*, R*)-(+)-<br/>٤-(٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيل ميثيل إستر<br/>(+)-(3R*,4S*)-<br/>4-(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidine-<br/>3-carboxylic acid<br/>methyl ester</p> |  | ٢٠-٧ |

[جدول ٢٠]

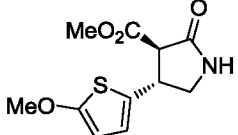
| الرقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|-------|--------|-----------------|------|
|-------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | المرجعي                                                                               |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.43 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.59 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.79-3.84 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 6.05-6.25 (1H, br), 6.76-6.86 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz).</p>                                     | <p>-<math>\epsilon</math>-(S*<math>\epsilon</math>, R*<math>\epsilon</math>)<br/>         - (٣-ميثوكسي فينيل)<br/>         - ٢-أوكسو بيروليدين<br/>         - ٣-حمض كربوكسيلي<br/>         ميثيل إستر<br/>         (3R*,4S*)-4-(3-methoxyphenyl)-<br/>         2-oxopyrrolidine-<br/>         3-carboxylic acid<br/>         methyl ester</p> |    | ٢١-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.49 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (1H, q, J = 8.5, Hz), 5.85 (1H, brs), 6.89-6.95 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.27-7.30 (1H, m).</p> | <p>-<math>\epsilon</math>-(S*<math>\epsilon</math>, R*<math>\epsilon</math>)<br/>         - (٢-ميثوكسي فينيل)<br/>         - ٢-أوكسو بيروليدين<br/>         - ٣-حمض كربوكسيلي<br/>         ميثيل إستر<br/>         (3R*,4S*)-4-(2-methoxyphenyl)-<br/>         2-oxopyrrolidine-<br/>         3-carboxylic acid<br/>         methyl ester</p> |  | ٢٢-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-</p>                                                                                                                                                           | <p>-(S*<math>\epsilon</math>, R*<math>\epsilon</math>)-(+)<br/>         -<math>\epsilon</math>-(٢، ٦-داي فلورو<br/>         - ٤-ميثوكسي فينيل)<br/>         - ٢-أوكسو بيروليدين</p>                                                                                                                                                           |   | ٢٣-٧ |

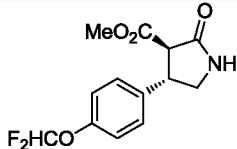
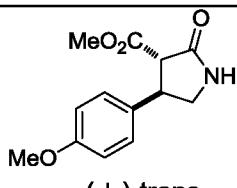
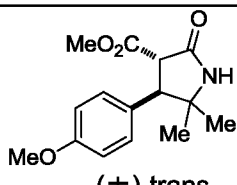
|                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>3.81 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.24 (1H, brs), 6.43–6.50 (2H, m).<br/>[α]<sub>D</sub>24= +105 (c 0.09, EtOH)</p>                                                                                | <p>٣-حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر (+)<br/>(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p>                                                                                   |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.67 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.21 (1H, s).</p> | <p>(S*٤, R*٣)<br/>-٤)-٤-(R*٥)<br/>ميثوكسي فينيل)-٥-<br/>ميثيل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلي ميثيل إستر<br/>(3R*,4S*,5R*)-<br/>4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |    | <p>٢٤-٧</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 3.63 (1H, d,</p>                                                                                         | <p>(S*٤, R*٣)<br/>-٤)-٤-(S*٥)<br/>ميثوكسي فينيل)-٥-<br/>ميثيل-٢-أوكسو</p>                                                                                                                                                  |  | <p>٢٥-٧</p> |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| J = 10.9 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.1 Hz). | بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيلميثيل إستر<br>(3R*,4S*,5S*)-<br>4-(4-methoxyphenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>methyl ester |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ٢١]

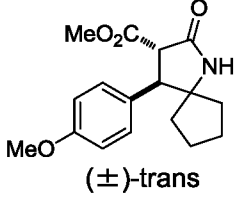
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                           | P.D.                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٦-٧             |  | -٤-(R*٤، R*٣)<br>-٥-ميثوكسي ثيو فين -<br>٢-يل-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيلميثيل إستر<br>(3R*,4R*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.41 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86(3H, s), 4.22 (1H, q, J = 9.1 Hz), 5.78 (1H, s), 6.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 4.2 Hz). |

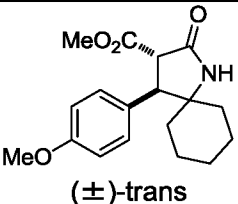


|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.39–3.44 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.12 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.98 (1H, brs), 6.50 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22–7.26 (2H, m).</p> | <p>–٤–(S*٤ ،R*٣)<br/>[٤-داي (فلورو<br/>ميثوكسي) فينيل]–٢–<br/>أوكسو بيروليدين–٣–<br/>حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر<br/>(3R*,4S*)–4–[4–<br/>(difluoromethoxy)<br/>phenyl]–2–<br/>oxopyrrolidine–3–<br/>carboxylic acid<br/>methyl ester</p> |    | ٢٧–٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.76–3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).</p>       | <p>–٤–(±)–٤–ترانس<br/>ميثوكسي فينيل]–٢–<br/>أوكسو بيروليدين–٣–<br/>حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر (±)–<br/>trans–4–[4–<br/>methoxyphenyl]–<br/>2–oxopyrrolidine–<br/>3–carboxylic acid<br/>methyl ester</p>                                 |  | ٢٨–٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (3H, s), 1.39 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80</p>                                                                                                                                                         | <p>–٤–(±)–٤–ترانس<br/>ميثوكسي فينيل]–٥،<br/>ميثيل ٥-داي<br/>(±)–trans</p>                                                                                                                                                                 |  | ٢٩–٧ |

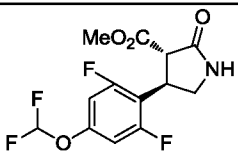
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.90 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz). | أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

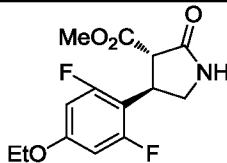
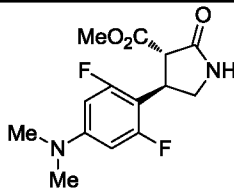
[جدول ٢٢]

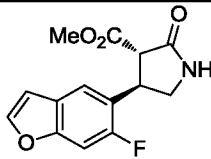
| الرقم المرجعي | البنية                                                                                                | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٣٠-٧          |  <p>(±)-trans</p> | (±)-ترانس-٤-٤-ميثوكسي فينيل-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٤، ٤] نونان-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-3-carboxylic acid methyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.21-1.67 (6H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.01 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz). |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78–0.89 (1H, m), 0.92–1.07 (1H, m), 1.16–1.34 (2H, m), 1.41–1.51 (2H, m), 1.52–1.80 (4H, m), 3.69 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.22 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15(2H, d, J = 9.1 Hz).</p> | <p>(±)-ترانس-٤-٤-<br/>ميثوكسي فينيل-٢-<br/>أوكسو-١-آزا سبيرو<br/>[٥، ٤] ديكان-٣-<br/>حمض كربوكسيلي<br/>ميثيل إستر-<br/>trans-4-(4-methoxyphenyl)-<br/>2-oxo-1-azaspiro[4,5]deca-<br/>ne-3-carboxylic<br/>acid methyl ester</p> |  <p>(±)-trans</p> | ٣١-٧ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

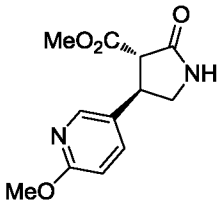
[جدول ٢٣]

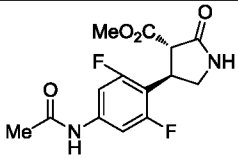
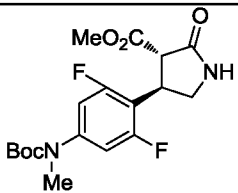
| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                             | P.D.                                                                                                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٣٢-٧      |  | <p>(R*٤، S*٣)-٤-<br/>[٤-داي<br/>(فلورو<br/>ميثوكسي)-٢، ٦-داي<br/>فلورو فينيل]-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلي ميثيل إستر<br/>(3S*,4R*)-4-[4-(difluoromethoxy)-<br/>2,6-difluorophenyl]-<br/>2-oxopyrrolidine-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.52 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.68–3.73 (1H, m), 3.79–3.82 (4H, m), 4.49–4.56 (1H, m), 6.27 (1H, br), 6.51 (1H, t, J = 72.1 Hz), 6.72–6.78 (2H, m).</p> |

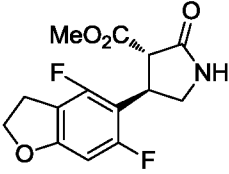
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                          |                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3-carboxylic acid<br>methyl ester                                                                        |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.67 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42-4.49 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.42-6.48 (2H, m).</p> | <p>(R*, S*)-4-(4-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p>          |    | ٣٣-٧ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.93 (6H, s), 3.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.77-3.80 (4H, m), 4.42 (1H, q, J = 9.6 Hz), 5.83 (1H, s), 6.18 (2H, d, J = 12.2 Hz).</p>                                              | <p>(R*, S*)-4-[4-(dimethylamino)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |  | ٣٤-٧ |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |                                                                                    |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3-carboxylic acid<br>methyl ester                                                                                        |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.50 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.86 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.34-4.40 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.5 Hz). | -(R* <sup>٤</sup> , S* <sup>٣</sup> )-٤-<br>(6-fluorobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>methyl ester |  | ٣٥-٧ |

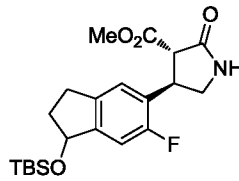
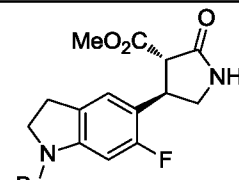
[جدول ٢٤]

| P.D.                                                                                                                                                                                                                                   | الاسم الكيميائي                                                                                                        | البنية                                                                               | رقم مرجعي |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 6.23 (1H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), | -(R* <sup>٤</sup> , S* <sup>٣</sup> )-٤-<br>(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>methyl ester |  | ٣٦-٧      |

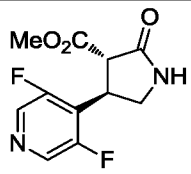
|                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).                                                                                                                                                                                                      | carboxylic acid<br>methyl ester                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.19 (3H, s), 3.52 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.66-3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.50 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.88 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.32 (1H, s).     | - $\epsilon$ -(R* $\epsilon$ , S* $\epsilon$ )<br>- $\epsilon$ -أسيتاميد-٢، -٦<br>- ٢-دای فلورو فینیل-<br>- ٣-بیرولیدین-<br>حمض کربوکسیلی<br>میتیل استر<br>(3S*,4R*)-4-(4-acetamide-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester |    | ٣٧-٧ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66-3.72 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.52 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.99 (1H, brs), 6.92 (2H, d, J = 10.4 | - $\epsilon$ -(R* $\epsilon$ , S* $\epsilon$ )<br>- $\epsilon$ -[t-بیوتوکسی<br>(کربونیل) (میتیل)<br>آمینو]-٢، -٦-دای<br>فلورو فینیل- $\epsilon$ -<br>بیرولیدین-٣-حمض<br>کربوکسیلی میتیل استر<br>(3S*,4R*)-4-{4-                                         |  | ٣٨-٧ |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hz).                                                                                                                                                                                                                                             | [(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2,6-difluorophenyl}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester                                                                                                                                             |                                                                                     |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 11.6, 6.7 Hz), 3.66 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.77-3.80 (4H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.16 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 10.4 Hz).</p> | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)<br/>(٤, ٦-داي فلورو-٢, ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر<br/>(3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |  | ٣٩-٧ |

[جدول ٢٥]

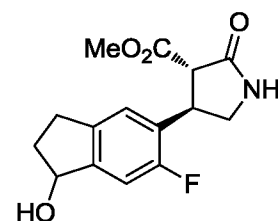
| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٤٠٧       |    | <p>1-<math>\{4-(3S^*,4R^*)-1-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy\}-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl\}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</math></p> <p>ميثيل سيليل (أوكسي)-<br/>٦-فلورو-٢، ٣-داي<br/>هيدرو-١H-إندين-٥-<br/>يل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلي ميثيل إستر</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 0.14 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.87-1.97 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 15.9, 6.7 Hz), 3.41-3.46 (1H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 5.82 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.7 Hz).</p> |
| ٤١٧       |  | <p>1-<math>\{4-(3S^*,4R^*)-1-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy\}-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl\}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</math></p> <p>ميثيل سيليل (أوكسي)-<br/>٦-فلورو-٢، ٣-داي<br/>هيدرو-١H-إندين-٥-<br/>يل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-حمض<br/>كربوكسيلي ميثيل إستر</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.93 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.37-3.43 (3H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 4.22 (2H, s), 5.81</p>                                                                                                                                                                |



|                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| (1H, br), 6.16 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28–7.36 (5H, m).                                                         | benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester                                                                                                                                         |                                                                                     |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76–3.85 (5H, m), 4.60 (1H, q, J = 9.2 Hz), 5.91 (1H, s), 8.37 (2H, s). | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-٤- (٣, ٥-داي فلورو بيريدين-٤-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر</p> <p>(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester</p> |  | ٤٢-٧ |

حتمال مرجعي ٧-٤٣ <

[الصيغة الكيميائية ٥١]



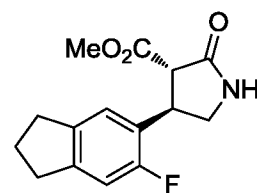
(S\*٣، R\*٤)-٤-(٦-فلورو-١-هيدروكسي-٢، ٣-داي هيدرو-١H-إندين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (6-Fluoro-1-(3S\*,4R\*)-4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- ٥ تمت إضافة ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك (١٥ مل) إلى محلول من (S\*٣، R\*٤)-٤-(١-  
[t-بيوتيل داي ميثيل سيليل] أوكسي]-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١H-إندين-٥-يل)-٢-  
أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*,4R\*)-4-{1-[(tert-butyl-  
dimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (٢٥  
١٠ مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة  
٨ ساعات. تم استخلاص محلول التفاعل باستخدام أسيتات إيثيل، وتم غسل المستخلص بماء  
ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت  
ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان:  
أسيتات إيثيل = ٤: ١ متبوعًا ب ٤: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة غير  
١٥ متبلورة عديمة اللون (١,٣٧ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80 (1H, dd, J = 7.3, 4.3 Hz), 1.92–2.01 (1H, m), 2.49–2.57 (1H, m), 2.73–2.81 (1H, m), 2.96–3.03 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.5, 2.1 Hz), 3.78–3.83 (4H, m), 4.27 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.21 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.87 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.13 (1H, s) ٢٠

حتمال مرجعي ٧-٤٤<

[الصيغة الكيميائية ٥٢]



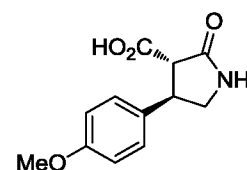
(R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-٢،٣-داي هيدرو-١H-إندين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*,4R\*)-4-(6-Fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

٥ ١٠٪ بالاديوم على كربون (١٠٠ مجم) تمت إضافة إلى محلول من (R\*٤، S\*٣)-٤-(٦-فلورو-١-هيدروكسي-٢،٣-داي هيدرو-١H-إندين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*,4R\*)-4-(6-fluoro-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (٢٠٠ مجم) في ميثانول (٥ مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من الهيدروجين لمدة ٤ ساعات. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت Celite وتم غسلها بأسيتات إيثيل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة غير متبلورة عديمة اللون colorless amorphous (١٧٠ مجم).

١٥ 1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05-2.13 (2H, m), 2.83-2.89 (4H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.70 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76-3.81 (4H, m), 4.25 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.67 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 6.7 Hz).

حتمال مرجعي ٨-١ <

[الصيغة الكيميائية ٥٣]



(-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (-)  
(3S\*,4R\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٥٢ مل) إلى محلول من (-)  
(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر  
(-)-(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid ٥

methyl ester (١٣٠ مجم) في ميثانول (٢,٦ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول  
التفاعل عند ٦٠م° لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك إلى محلول  
التفاعل لجعل محلول التفاعل حمضي (الرقم الهيدروجيني: ١)، وتم استخلاص الخليط باستخدام  
أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحاليل ملحية على التوالي، وتم تجفيفها فوق  
سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل المنتج الخام crude  
product بأسيتات إيثيل-داي أيزو بروبيل إثير ethyl acetate-diisopropyl ether،  
للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١١٢ مجم).

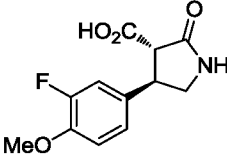
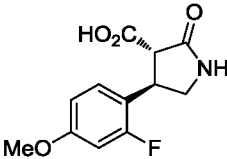
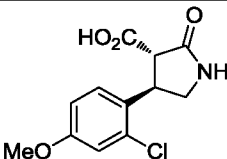
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s), 12.54 (1H, brs) ١٥

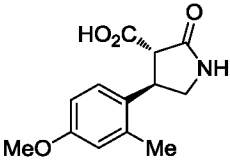
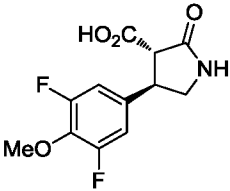
[α]<sub>D27</sub> = -68 (c 0.15, EtOH)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٨-١ تشكيلها باستخدام مادة إستر مناظرة للحصول  
على الأمثلة التالية المرجعية ٨-٢ إلى ٨-٤١. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في  
الجدول ٢٦ إلى ٣٥. ٢٠

[جدول ٢٦]

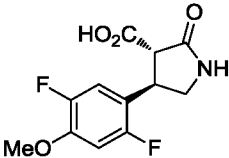
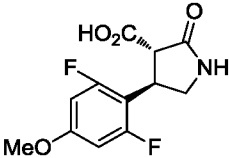
| الرقم<br>المرجعي | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|------------------|--------|-----------------|------|
|                  |        |                 |      |

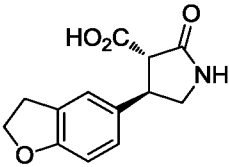
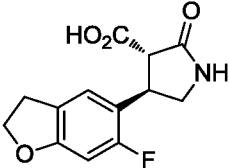
|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.47 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.75–3.84 (1H, m), 3.80 (3H, s), 7.06–7.12 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 8.05 (1H, s), 12.65 (1H, brs).</p>             | <p>–<math>\epsilon</math>–(R*<math>\epsilon</math>، S*<math>\epsilon</math>)<br/>         –<math>\epsilon</math>–(٣-فلورو)<br/>         ميثوكسي فينيل)–٢–<br/>         أوكسو بيروليدين–٣–<br/>         حمض كربوكسيلي<br/>         (3S*,4R*)–4–(3–fluoro–4–methoxyphenyl)–<br/>         2-oxopyrrolidine–<br/>         3-carboxylic acid</p> |    | <p>٢–٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.18 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.48 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.74 (3H, s), 4.00 (1H, q, J = 10.3), 6.75–6.83 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, s), 12.66 (1H, brs).</p> | <p>–<math>\epsilon</math>–(R*<math>\epsilon</math>، S*<math>\epsilon</math>)<br/>         –<math>\epsilon</math>–(٢-فلورو)<br/>         ميثوكسي فينيل)–٢–<br/>         أوكسو بيروليدين–٣–<br/>         حمض كربوكسيلي<br/>         (3S*,4R*)–4–(2–fluoro–4–methoxyphenyl)–<br/>         2-oxopyrrolidine–<br/>         3-carboxylic acid</p> |  | <p>٣–٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.11 (1H, t,</p>                                                                                                                                                                                     | <p>–<math>\epsilon</math>–(R*<math>\epsilon</math>، S*<math>\epsilon</math>)<br/>         –<math>\epsilon</math>–(٢-كلورو)<br/>         ميثوكسي فينيل)–٢–<br/>         أوكسو بيروليدين–٣–<br/>         حمض كربوكسيلي<br/>         (3S*,4R*)–4–(2–chloro–4–methoxyphenyl)–<br/>         2-oxopyrrolidine–<br/>         3-carboxylic acid</p> |  | <p>٤–٨</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                     |                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>J = 9.2 Hz), 3.54-3.61 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.20 (1H, q, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.10 (1H, s), 12.67 (1H, brs).</p>                                            | <p>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلي<br/>(3S*,4R*)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>                     |                                                                                      |            |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.28 (3H, s), 3.08 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.70 (3H, s), 3.97-4.04 (1H, m), 6.72-6.76 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 12.61 (1H, brs).</p> | <p>-(R*٤، S*٣)-٤-<br/>(٤-ميثوكسي-٢-ميثيل فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي<br/>(3S*,4R*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> |    | <p>٥-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.15 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 3.83 (1H, q, J = 9.6 Hz), 3.88 (3H, s), 7.15-7.22 (2H, m), 8.08 (1H, s),</p>                                                                                     | <p>-(R*٤، S*٣)-٤-<br/>(٣، ٥-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي<br/>(3S*,4R*)-4-</p>                                                       |  | <p>٦-٨</p> |

|                  |                                                                              |  |  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 12.68 (1H, brs). | (3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic<br>acid |  |  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ٢٧]

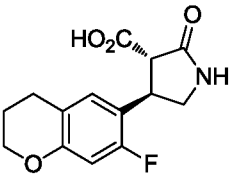
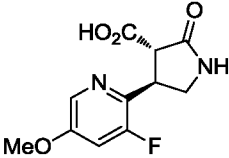
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                           | P.D.                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٧-٨              |   | (3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic acid     | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 3.18 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.49-3.55 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (1H, q, J = 9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 8.11 (1H, s), 12.67 (1H, brs). |
| ٨-٨              |  | (-)-(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic acid | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.73-                                                          |

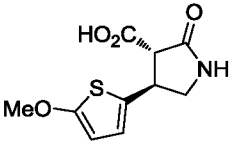
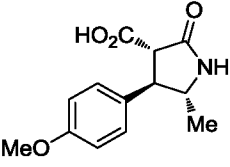
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 6.80 (2H, m), 8.20 (1H, s),<br>12.77 (1H, brs).<br>[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -121 (c 0.10,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                       | 4-(2,6-difluoro-<br>4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic acid                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.10-3.17<br>(3H, m), 3.41 (1H, d, J =<br>11.0 Hz), 3.53 (1H, t, J =<br>8.9 Hz), 3.77 (1H, q, J =<br>9.6 Hz), 4.48 (2H, t, J =<br>8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J =<br>8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J =<br>8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 8.03<br>(1H, s), 12.62 (1H, brs). | (R* <sup>4</sup> , S* <sup>3</sup> )-4-(6-<br>fluoro-2,3-<br>dihydrobenzofura<br>n-5-yl)-2-<br>oxopyrrolidine-3-<br>carboxylic acid<br>(٦-فلورو-٢، ٣-دائي<br>هيدرو بنزو فيوران-٥-<br>يل)-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيللي                                           |    | ٩-٨  |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.09-3.19<br>(3H, m), 3.46 (1H, d, J =<br>10.4 Hz), 3.52 (1H, t, J =<br>8.9 Hz), 3.94-4.03 (1H,<br>m), 4.55 (2H, t, J = 8.6<br>Hz), 6.65 (1H, d, J = 11.0<br>Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9                                                               | (R* <sup>4</sup> , S* <sup>3</sup> )-(-)-4-(6-<br>fluoro-2,3-<br>dihydrobenzofura<br>n-5-yl)-2-<br>oxopyrrolidine-3-<br>carboxylic acid<br>(٦-فلورو-٢، ٣-دائي<br>هيدرو بنزو فيوران-٥-<br>يل)-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيللي (-)<br>(3S*,4R*)-4-(6-<br>fluoro-2,3- |  | ١٠-٨ |



|                                                                                 |                                                            |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--|--|
| Hz), 8.09 (1H, s), 12.65 (1H, brs).<br>[α] <sub>D27</sub> = -114 (c 0.30, EtOH) | dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--|--|

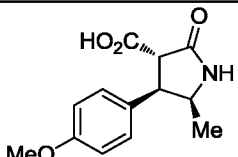
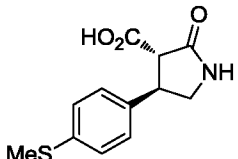
[جدول ٢٨]

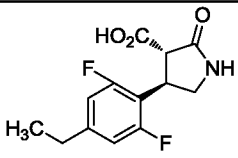
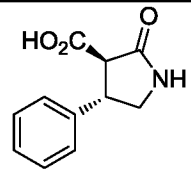
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                 | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١١-٨          |    | (٣ <sup>S*</sup> ، ٤ <sup>R*</sup> )-٤-(٧-فلورو كرومان-٦-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.84-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.16 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.10 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 12.67 (1H, brs). |
| ١٢-٨          |  | (٣ <sup>S*</sup> ، ٤ <sup>R*</sup> )-٤-(٣-فلورو-٥-ميثوكسي بيريدين-٢-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.28 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.21 (1H, q, J = 9.0 Hz), 7.44 (1H,                                                                                                                                                                      |

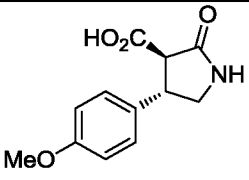
|                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                            |                                                                                      |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.70 (1H, brs).</p>                                                                                                                                                               | <p>كربوكسيل<br/>(3S*,4S*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>                                                        |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.18 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 10.3Hz), 3.55-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 10.3), 6.12 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.08 (1H, s), 12.78 (1H, brs).</p> | <p>-(S*٤, S*٣)-٤-(5-ميثوكسي ثيو فين-٢-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيل<br/>(3S*,4S*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> |    | <p>١٣-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.05 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz),</p>                                                 | <p>،R*٤, S*٣)-٤-(R*٥)-٤-(ميثوكسي فينيل)-٢-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيل<br/>(3S*,4R*,5R*)-</p>                                                    |  | <p>١٤-٨</p> |

|                              |                                                                     |  |  |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|--|
| 8.11 (1H, s), 12.54 (1H, s). | 4-(4-methoxyphenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid |  |  |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|--|

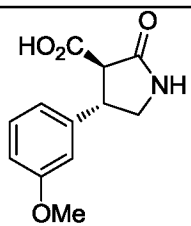
[جدول ٢٩]

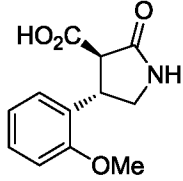
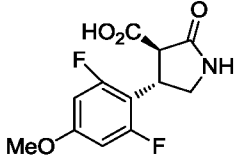
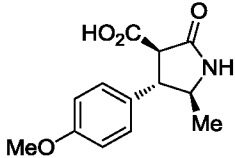
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٥-٨          |    | $(R^*4, S^*3)$<br>$(S^*5)$<br>-٤-٤-<br>ميثوكسي فينيل-٥-<br>ميثيل-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيلي<br>$(3S^*, 4R^*, 5S^*)$ -<br>4-(4-methoxyphenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid      | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 0.66 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.72 (3H, s), 3.77 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.81-3.89 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s), 12.61 (1H, s). |
| ١٦-٨          |  | $(R^*4, S^*3)$<br>$(S^*5)$<br>-٤-٤-<br>ميثيل ثيو فينيل-٥-<br>ميثيل-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيلي<br>$(3S^*, 4R^*, 5S^*)$ -<br>4-(4-methylthiophenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.49 (3H, s), 3.22 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.50 (1H, d, J = 9.7 Hz),                                                                                                                                       |

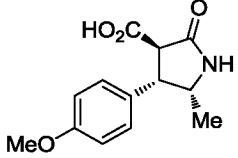
|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 3.62 (1H, t, J = 8.8 Hz),<br>3.86 (1H, q, J = 9.5 Hz),<br>7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz),<br>7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz),<br>8.10 (1H, brs).                                                                                                                             | (3S*,4R*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid                                                                           |                                                                                       |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.27 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.58 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.20 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.99 (2H, dd, J = 12.8, 3.1 Hz), 8.22 (1H, s), 12.81 (1H, brs). | (3S*,4R*)-4-(4-ethyl-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>٤-إيثيل-٢،٦-ديايفلوروفينيل-٣-بيروليدين-٢-أوكسو-٣-حمض كربوكسيلي |     | ١٧-٨ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) $\delta$ 3.47 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.82 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.05 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.71 (1H, s), 7.24-7.37 (5H, m).                                                                                      | (3R*,4S*)-4-phenyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>فينيل-٢-أوكسو-٣-بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي                                            |  | ١٨-٨ |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s), 12.54 (1H, brs).</p> <p><math>[\alpha]_{D25} = +99</math> (c 0.19, EtOH)</p> | <p>-(S*٤, R*٣)-(+)</p> <p>٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p> <p>(3R*,4S*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> |  | ١٩-٨ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|

[جدول ٣٠]

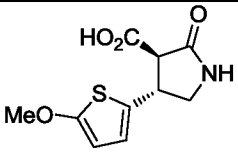
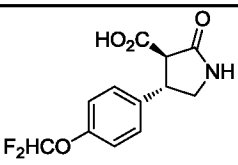
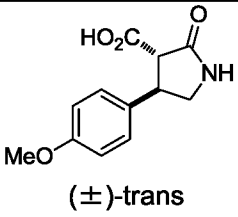
| الرقم المرجعي | البنية                                                                                | الاسم الكيميائي                                                                                                                                               | P.D.                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٠-٨          |  | <p>-(S*٤, R*٣)-ميثيل-٤-(٣-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p> <p>(3R*,4S*)-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl3) <math>\delta</math> 3.46 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.56 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.75-3.83 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.01 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.58 (1H, s), 6.79-6.89 (3H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 3.58 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.71 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.86 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.31 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m).</p>                                 | <p>(S<sup>*</sup>٤, R<sup>*</sup>٣)-ميثيل-٤-(٢-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (3R<sup>*</sup>,4S<sup>*</sup>)-methyl-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>                        |   | <p>٢١-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.4Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.77 (1H, brs).<br/>[<math>\alpha</math>]<sub>D23</sub>= +120 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(S<sup>*</sup>٤, R<sup>*</sup>٣)-(+)-٤-(٢,٦-داي فلورو -٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (+)-(3R<sup>*</sup>,4S<sup>*</sup>)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> |  | <p>٢٢-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.05 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.16 (1H, dd,</p>                                                                                                                                                                                              | <p>(S<sup>*</sup>٤, R<sup>*</sup>٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (S<sup>*</sup>٥, ٤)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p>                                                  |  | <p>٢٣-٨</p> |

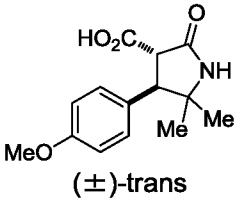
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| J = 11.5, 9.1 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, s), 12.54 (1H, s).                                                                                                       | ميثيل-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيل<br>(3R*,4S*,5S*)-<br>4-(4-methoxyphenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid                                                                                            |                                                                                     |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 0.66 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.72 (3H, s), 3.77 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.81-3.89 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s), 12.61 (1H, s). | (R*) <sup>٣</sup> ، (S*) <sup>٤</sup> ،<br>-٤)-(R*) <sup>٥</sup> -<br>ميثوكسي فينيل)-٥-<br>ميثيل-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-حمض<br>كربوكسيل<br>(3R*,4S*,5R*)-<br>4-(4-methoxyphenyl)-<br>5-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid |  | ٢٤-٨ |

[جدول ٣١]

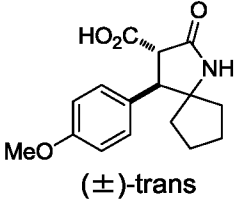
| الرقم<br>المرجعي | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|------------------|--------|-----------------|------|
|                  |        |                 |      |

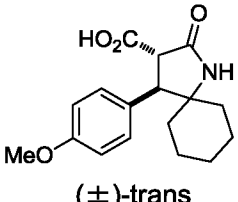
|                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                          |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.18 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 10.3Hz), 3.55-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 10.3), 6.12 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.08 (1H, s), 12.78 (1H, brs).</p>    | <p>(R<sup>3</sup>*, R<sup>4</sup>*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>    |    | <p>٢٥-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.83 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.05 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.50 (1H, t, J = 73.9 Hz), 6.80 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 9.1 Hz).</p> | <p>(S<sup>4</sup>*, R<sup>3</sup>*)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> |   | <p>٢٦-٨</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.79</p>                                                                                                  | <p>(±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>                                  |  | <p>٢٧-٨</p> |



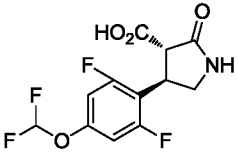
|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| (1H, q, J = 9.5 Hz), 6.88<br>(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24<br>(2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03<br>(1H, s), 12.54 (1H, brs).                                                                                                      | methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic acid                                                                                                                                                                |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 0.78 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.50 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.73 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, s), 12.50 (1H, brs). | (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>ميثوكسي فينيل (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>ميثيل -2-أوكسو بيروليدين-3-حمض كربوكسيلي |  | ٢٨-٨ |

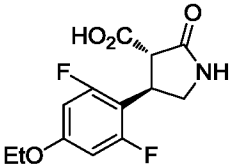
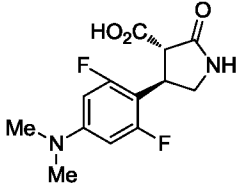
[جدول ٣٢]

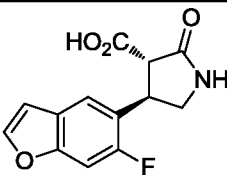
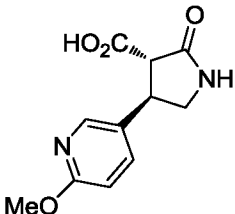
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٩-٨          |  | (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>ميثوكسي فينيل (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid<br>أوكسو-1-آزا-سبيرو [٤، ٤] نونان-e-3-حمض كربوكسيلي | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 1.00-1.81 (8H, m), 3.69 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.72 (3H, s), 3.88 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), |

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 8.37 (1H, s), 12.48 (1H, brs).                                                                                                                                                                                                                                                | 2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-3-carboxylic acid                                                                                               |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.80-0.89 (1H, m), 0.94-1.09 (1H, m), 1.16-1.37 (2H, m), 1.41-1.49 (2H, m), 1.56-1.82 (4H, m), 3.55 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.72 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz). | (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]deca-3-carboxylic acid<br>ميثوكسي فينيل-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٥، ٤] ديكان-٣-حمض كربوكسيلي |  | ٣٠-٨ |

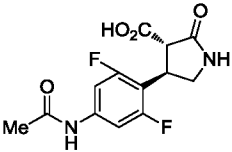
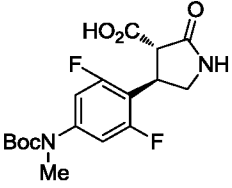
[جدول ٣٣]

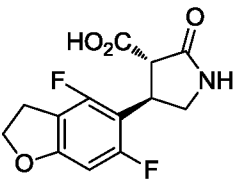
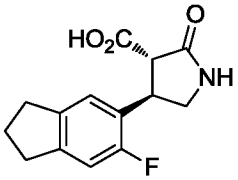
| P.D.                                                                                                                                                                                      | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                         | البنية                                                                               | رقم مرجعي |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.58 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.69-3.74 (1H, m), 3.82 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.35 (1H, dt, J = 10.3, 9.7 Hz), 6.26 (1H, br), 6.51 (1H, t, J = 72.1 Hz), | (S* <sup>٣</sup> , R* <sup>٤</sup> )-4-[4-(2-أوكسو-١-بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي)فلورو فينيل]-٢-أوكسو-١-بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي<br>(3S*,4R*)-4-[4-(2-أوكسو-١-بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي)فلورو فينيل]-٢-أوكسو-١-بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي |  | ٣١-٨      |

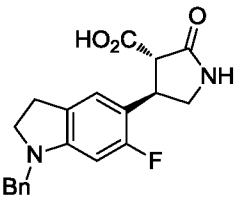
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 6.74–6.80 (2H, m).                                                                                                                                                                                                                                                 | (difluoromethoxy)<br>-2,6-<br>difluorophenyl]-<br>2-oxopyrrolidine-<br>3-carboxylic acid                                                                                                 |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 1.29 (3H, t, J = 6.3 Hz), 3.24 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.03 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.14 (1H, ddd, J = 9.8, 9.2, 9.2 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 8.19 (1H, s), 12.81 (1H, s). | - ٤-(R*٤, S*٣)<br>- ٦-٢- (٤-اينثوكسي)<br>- ٢- (داي فلورو فينيل)<br>- ٣- اوكسو بيروليدين<br>حمض كربوكسيلي<br>(3S*,4R*)-4-(4-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid |    | ٣٢-٨ |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 2.88 (6H, s), 3.21 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.37 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.08 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.36 (2H, d, J = 12.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.75 (1H, s).                                                  | - ٤-(R*٤, S*٣)<br>- ٤- (داي) ميثيل<br>- ٦-٢- (امينو)<br>- ٢- (داي) فلورو فينيل<br>- ٣- اوكسو بيروليدين<br>حمض كربوكسيلي<br>(3S*,4R*)-4-[4-(dimethylamino)-2,6-difluorophenyl]-           |  | ٣٣-٨ |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                           |                                                                                      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid                                                                                                                                        |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.32 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.63 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.09-4.16 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.06 (1H, s), 12.78 (1H, brs) | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-٤-(6-fluorobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> <p>٦-فلورو بنزو فيوران-٥-يل-٢-اوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p> |    | ٣٤-٨ |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.43-3.51 (2H, m), 3.82 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.01 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.37 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz).                                                  | <p>-(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-٤-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> <p>٦-ميثوكسي بيريدين-٣-يل-٢-اوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p>     |  | ٣٥-٨ |

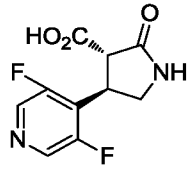
[جدول ٣٤]

| رقم مرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                             | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٣٦-٨      |    | <p>٤-(٤-أسيتاميد-٢، ٦-داي فلورو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p> <p>(3S*,4R*)-4-(4-acetamide-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p>                                                                         | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.05 (3H, s), 3.26 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.57 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.16 (1H, q, J = 9.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.0 Hz), 8.21 (1H, s), 10.30 (1H, s), 12.80 (1H, brs).</p> |
| ٣٧-٨      |  | <p>٤-{٤-[(٤-بيوتوكسي كربونيل) (ميثيل) كربونيل] (ميثيل) أمينو}-٢، ٦-داي فلورو فينيل}-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي</p> <p>(3S*,4R*)-4-{4-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2,6-difluorophenyl}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl3) <math>\delta</math> 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.58 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.70 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.34 (1H, q, J = 9.8 Hz), 6.16 (1H, brs), 6.94 (2H, d, J = 10.4 Hz).</p>                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3-carboxylic acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.17-3.26 (3H, m), 3.42 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.14 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.63 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.19 (1H, s), 12.53 (1H, brs).</p>                                      | <p>-<math>\epsilon</math>-(R*<math>\epsilon</math>, S*<math>\epsilon</math>)<br/>(<math>\epsilon</math>، ۶-دای فلورو-۲،<br/>۳-دای هیدرو بنزو<br/>فیوران-۵-یل)-۲-<br/>اؤکسو بیرولیدین-۳-<br/>حمض کربوکسیلی<br/>(3S*,4R*)-4-<br/>(4,6-difluoro-<br/>2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-2-<br/>oxopyrrolidine-3-<br/>carboxylic acid</p> |    | ۳۸-۸ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.97-2.04 (2H, m), 2.76-2.84 (4H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.98-4.05 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (1H, s), 12.71 (1H, brs).</p> | <p>-<math>\epsilon</math>-(R*<math>\epsilon</math>, S*<math>\epsilon</math>)<br/>(۶-فلورو-۲، ۳-دای<br/>هیدرو-۱-اندین-۵-<br/>یل)-۲-اؤکسو<br/>بیرولیدین-۳-حمض<br/>کربوکسیلی<br/>(3S*,4R*)-4-(6-<br/>fluoro-2,3-<br/>dihydro-1H-<br/>inden-5-yl)-2-<br/>oxopyrrolidine-3-</p>                                                               |  | ۳۹-۸ |

|                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | carboxylic acid                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.93–2.97 (2H, m), 3.43–3.51 (3H, m), 3.68–3.78 (2H, m), 3.97 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, s), 6.15 (1H, br), 6.28 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.30–7.38 (5H, m).</p> | <p>–٤–(R*٤، S*٣)<br/>(١-بنزيل-٦-فلورو<br/>إندولين-٥-يل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلي<br/>(3S*,4R*)-4-(1-<br/>benzyl-6-<br/>fluoroindolin-5-<br/>yl)-2-<br/>oxopyrrolidine-3-<br/>carboxylic acid</p> |  | ٤٠-٨ |

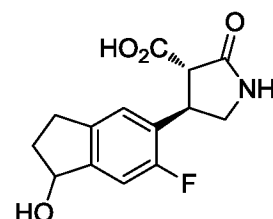
[جدول ٣٥]

| P.D.                                                                                                                                                                                       | الاسم الكيميائي                                                                                                                   | البنية                                                                                | رقم مرجعي |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.28 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.64 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.30 (1H, q, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.51</p> | <p>–٤–(R*٤، S*٣)<br/>(٣، ٥-داي فلورو<br/>بيريدين-٤-يل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>حمض كربوكسيلي<br/>(3S*,4R*)-4-<br/>(3,5-</p> |  | ٤١-٨      |

|                           |                                                          |  |  |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|--|--|
| (2H, s), 13.00 (1H, brs). | difluoropyridin-4-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid |  |  |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|--|--|

<مثال مرجعي ٨-٤٢>

[الصيغة الكيميائية ٥٤]



(3S\*,4R\*)-4-{1-[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

٥ أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (3S\*,4R\*)-4-(6-Fluoro-1-hydroxy-2,3-

dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٤٤ مل) إلى محلول من (3S\*,4R\*)

(R\*٤)-٤-{1-[(t-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي]-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-

٥-يل}-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (tert-1-[(tert-butyl-dimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-

١٠ butyldimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-

oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (١٨٠ مجم) في ميثانول (٠,٨٨ مل)

لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٦٠°م لمدة ٢ ساعة. ١ مول/ لتر حمض

هيدروكلوريك تمت إضافة إلى محلول التفاعل لجعل محلول التفاعل حمضي (الرقم الهيدروجيني:

١)، وتم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة، واستخلصه باستخدام

أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق

١٥ سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب، وتم غسل المنتج الخام بمحلول مختلط من أسيتات إيثيل

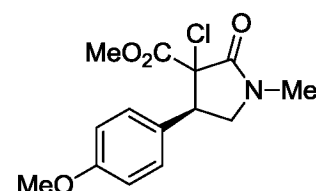
وميثانول بنسبة ٦: ١، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١١٠ مجم).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.81 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.19 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.04 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.99 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.11 (1H, s), 12.69 (1H, brs) ٥

حتمال مرجعي ٩-١ <

[الصيغة الكيميائية ٥٥]



(٤R\*)-٣-كلورو-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (4R\*)-3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester ١٠

تمت إضافة كلوريد سلفوريل Sulfuryl chloride (٢٠٠ ميكرو لتر) إلى محلول من (-) (٤R\*, ٣S\*)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (٢٥٠ مجم) في تتراهدرو فيوران (٥ مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول ١٥

تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع تمت إضافة إلى محلول التفاعل تحت التبريد بالتلج، وتم استخلاص محلول التفاعل باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٩: ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول ٢٠ على (٤R\*)-٣-كلورو-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي

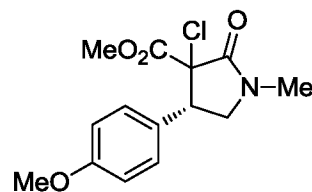
ميثيل إستر 3-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (4R\*)-3-chloro-4-  
carboxylic acid methyl ester كمركب وسيط.

إلى المحلول من المتحصل عليه تمت إضافة (4R\*)-3-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (222 مجم) ٥  
أوكسو بيروليدين-3-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (4R\*)-3-chloro-4-  
في N, N-داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide (٣, ٤ مل)، هيدريد صوديوم (٥٦  
مجم، ٦٠٪ في زيت) تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل لمدة ٥  
دقائق، من ثم تمت إضافة يودو ميثان (٩٧ ميكرو لتر)، وتم تقليب محلول التفاعل عند درجة  
حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك إلى محلول التفاعل،  
وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على  
التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم  
تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٩: ١ متبوعاً  
بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٨٤ مجم).

1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61-3.65 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88-3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz). ١٥

مثال مرجعي ٩-٢ <

[الصيغة الكيميائية ٥٦]



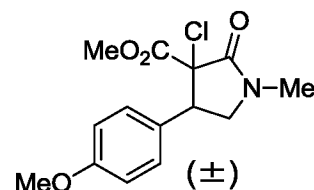
3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-3-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (4S\*)-3-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-  
كربوكسيلي ميثيل إستر (4S\*)-3-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester ٢٠

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٩-١ باستخدام (+)-(R\*٣, S\*٤)-٤-٤-  
ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر -4-(3R\*,4S\*)-(+)  
4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester بدلاً  
من (-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
ميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي. ٥

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61-3.65  
(1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88-3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23  
(2H, d, J = 8.5 Hz).

<مثال مرجعي ٩-٣>

١٠ [الصيغة الكيميائية ٥٧]



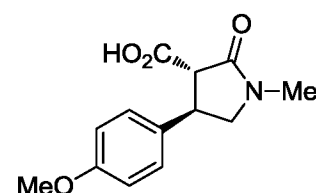
(±)-٣-كلورو-٤-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
ميثيل إستر -3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (±)

١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٩-١ باستخدام (±)-ترانس-٤-٤-ميثوكسي  
فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر -4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester بدلاً من (-)  
(-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل  
إستر للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61–3.65 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88–3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz).

مثال مرجعي ١٠-١

الصيغة الكيميائية ٥٨



(S\*, 4R\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

- ١٠ تمت إضافة زنك فلزي Metal zinc (٥٩٥ مجم) وحمض أسيتيك (٠,٣ مل) إلى محلول من (R\*, 4R\*)-3-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (١٨٤ مجم) في ميثانول (١١ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت لإزالة المادة غير القابلة للذوبان، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى البقايا، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية organic layer بـ ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان متبوعاً بأسيتات إيثيل: هكسان = ١ : ١)، للحصول على (S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (3S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester.
- ١٥ محلول التفاعل فوق طبقة سيليت لإزالة المادة غير القابلة للذوبان، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى البقايا، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية organic layer بـ ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان متبوعاً بأسيتات إيثيل: هكسان = ١ : ١)، للحصول على (S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (3S\*, 4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester.
- ٢٠ ١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (4R\*, 3S\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

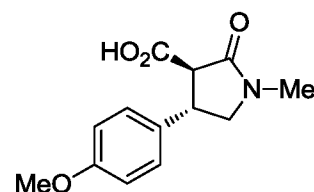
methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester كمركب وسيط.

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٥٧ مل) إلى محلول من المتحصل عليه (٣\* S, ٤\* R) -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -١-ميثيل -٢-أوكسو بيروليدين -٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر -4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (١٣٠ مجم) في ميثانول (٢,٨ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٧٠°م لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك إلى محلول التفاعل لجعل محلول التفاعل حمضي (الرقم الهيدروجيني: ١)، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل المنتج الخام بأسيتات إيثيل-داي أيزو بروبيل إثير، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٣٣ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.78 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.65 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.70-3.77 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.70 (1H, s).brs

حتمال مرجعي ١٠-٢<

[الصيغة الكيميائية ٥٩]



(٣\* R, ٤\* S) -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -١-ميثيل -٢-أوكسو بيروليدين -٣-حمض كربوكسيلي (3R\*,4S\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

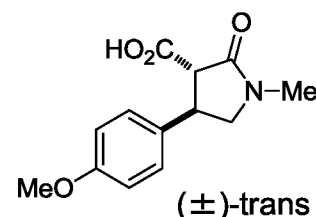
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٠-١ باستخدام (٤S\*)-٣-كلورو-٤- (٤-  
ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (4S\*)-3-  
chloro-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic  
acid methyl ester بدلاً من (٤R\*)-٣-كلورو-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

٥

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.78 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 3.45  
(1H, d, J = 10.3 Hz), 3.65 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.70-3.77 (1H, m), 3.72  
(3H, s), 6.89(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.70 (1H,  
.brs)

١٠ <مثال مرجعي ١٠-٣>

[الصيغة الكيميائية ٦٠]



(±)-ترانس-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
(±)-trans-4-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic  
acid

١٥

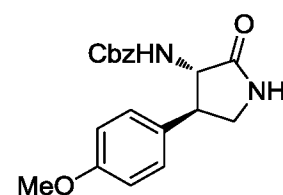
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٠-١ باستخدام (±)-٣-كلورو-٤- (٤-ميثوكسي  
فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (±)-3-Chloro-4-  
(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl  
ester بدلاً من (٤R\*)-٣-كلورو-٤- (٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
حمض كربوكسيلي ميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

٢٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.78 (3H, s), 3.27–3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.65 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.70–3.77 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.70 (1H, brs).

٥ <مثال مرجعي ١١-١>

[الصيغة الكيميائية ٦١]



(-)-[(R\*<sup>4</sup>, S\*<sup>3</sup>)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر (-)-[(3S\*,4R\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester ١٠

تمت إضافة تري إيثيل أمين Triethylamine (٣,٩٥ مل) ودائي فينيل فسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide (٦,٢ مل) إلى محلول من (-)-[(R\*<sup>4</sup>, S\*<sup>3</sup>)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (-)-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (١٢٨ جم) في تولين (١٢٨ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤,٥ ساعات. تم رفع درجة الحرارة لمحلول التفاعل إلى ٨٠°، ومن ثم تم تقليب محلول التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل، تمت إضافة بنزيل كحول benzyl alcohol (١٣,٣ مل)، وتم تقليب محلول التفاعل عند ١٢٠° لمدة ٥ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل متبوعاً بأسيتات إيثيل: ميثانول = ١٠ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٦,٣ جم). ٢٠

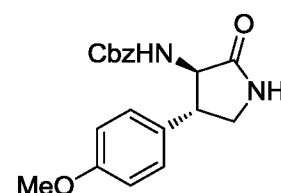
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49–3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16

(1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

$[\alpha]_{D27} = -79$  (c 0.17, EtOH)

مثال مرجعي ١١-٢ <

[الصيغة الكيميائية ٦٢]



(+)-[(3R\*, 4S\*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester  
بنزيل إستر - 3-2-oxopyrrolidin-4-(4-Methoxyphenyl)-4-(3R\*, 4S\*)-3-حمض كرباميك

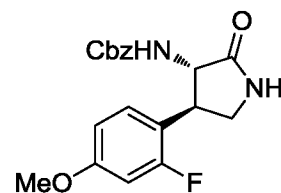
١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١١-١ باستخدام (+)-[(3R\*, 4S\*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester (داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيل (-)-[(3R\*, 4S\*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid (داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيل بدلاً من (-)-[(3R\*, 4S\*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid للحصول على المركب الأصلي.

١٥  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).  
 $[\alpha]_{D27} = +81$  (c 0.16, EtOH)

٢٠ مثال مرجعي ١٢-١ <

[الصيغة الكيميائية ٦٣]





(-)-[(S\*)<sup>٣</sup>, (R\*)<sup>٤</sup>]-٤-(٢-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض  
كرباميك بنزيل إستر 2-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

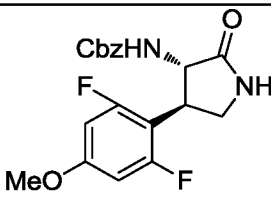
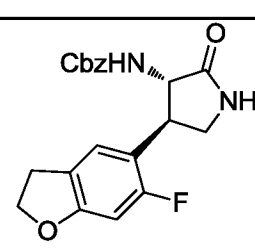
٥ تمت إضافة تري إيثيل أمين (١,٠ مل) ودائي فينيل فسفوريل أزيد (١,٥ مل) إلى محلول من  
(S\*)<sup>٣</sup>, (R\*)<sup>٤</sup>]-٤-(٢-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
(3S\*,4R\*)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic  
acid (١,٦ جم) في خليط من تولين (٦٣ مل) وأسييتونيترييل (١٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم  
تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم رفع درجة الحرارة لمحلول التفاعل  
إلى ٨٠°م، ومن ثم تم تقليب محلول التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل، بنزيل كحول  
(٣,٣ مل) تمت إضافة، وتم تقليب محلول التفاعل عند ١٠°م لمدة ٣,٥ ساعات. أسيتات إيثيل  
تمت إضافة إلى محلول التفاعل، وتم غسل الخليط ب ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك، ماء،  
ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت  
ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان:  
أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل: ميثانول = ١٠ : ١)، للحصول على المركب الأصلي  
١٥ في صورة مادة صلبة بيضاء (٧٦٧ مجم).

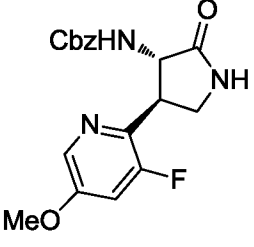
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.63–3.82 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.07 (2H, brs), 5.16 (1H, brs), 6.01 (1H, brs), 6.58–6.73 (2H, m), 7.25–7.33 (6H, m).

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -134 (c 0.16, EtOH) ٢٠

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٢-١ باستخدام مادة حمض كربوكسيلي مناظرة للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ١٢-٢ إلى ١٢-٤. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في جدول ٣٦.

[جدول ٣٦]

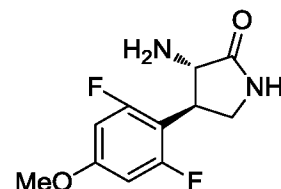
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٢-٢             |    | (-)-[(S*) <sub>٣</sub> , (R*) <sub>٤</sub> ]-<br>٤- (٢، ٦-داي فلورو-<br>٤-ميثوكسي فينيل)-<br>٢-أوكسو بيروليدين-<br>٣-يل] حمض كرباميك<br>بنزيل إستر (-)<br>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.48-3.62 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.80-3.96 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.38 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 6.42-6.53 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.26-7.36 (5H, m).<br>[α] <sub>D</sub> <sub>24</sub> = -107 (c 0.10, EtOH) |
| ١٢-٣             |  | (-)-[(S*) <sub>٣</sub> , (R*) <sub>٤</sub> ]-<br>٤- (٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-<br>٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل                                                                                                                              | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.05-3.25 (2H, m), 3.37 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.55-3.80 (2H, m), 4.50-4.65 (3H, m),                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>5.04-5.14 (3H, m), 5.83 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.26-40 (5H, m).</p> <p><math>[\alpha]_{D29} = -185</math> (c 0.16, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                              | <p>يل] حمض كيراميك<br/>بنزيل إستر -(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester</p>                                                                        |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.29-3.36 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.91-3.98 (1H, m), 4.38 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.93 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.98 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 11.6, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p> <p><math>[\alpha]_{D29} = -126</math> (c 0.12, EtOH)</p> | <p>-(R*٤, S*٣)]-(-)<br/>٤-(٣-فلورو-٥-ميثوكسي بيريدين-٢-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]<br/>حمض كيراميك بنزيل إستر -(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester</p> |  | <p>٤-١٢</p> |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|

<مثال مرجعي ١٣-١>

[الصيغة الكيميائية ٦٤]



(-)-(R\*٤, S\*٣)-٣-أمينو-٤-(٢-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٢-أون

(-)-(3S\*,4R\*)-3-Amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-

one

تمت إضافة ١٠٪ بالاديوم على كربون (٨١ مجم) إلى محلول من (-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢)،

٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [حمض كرباميك بنزيل إستر -

)-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-

yl]carbamic acid benzyl ester (٨١١ مجم) في إيثانول (٣٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. ١٠

تم تقليب محلول التفاعل تحت جو من الهيدروجين لمدة ٢ ساعة. تم ترشيح محلول التفاعل فوق

طبقة سيليت، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف

عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ١ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل: ميثانول = ٩ : ١)،

للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٥٢٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.34-3.43 ١٥

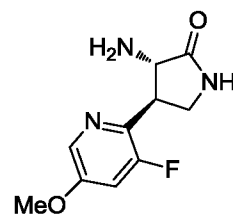
(2H, m), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 11.0

Hz), 7.88 (1H, s).

[α]<sub>D</sub>24= -90 (c 0.11, EtOH)

<مثال مرجعي ١٣-٢>

[الصيغة الكيميائية ٦٥] ٢٠



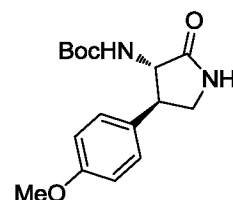
(3S\*,4R\*)-3-Amino-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one

٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٣-١ باستخدام (-)-[(-)-4-(R\*,S\*)-3-aminopyrrolidin-2-one] (فلورو-٥-ميثوكسي بيريدين-٢-يل) (٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر - )-[(3S\*,4R\*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester بدلاً من (-)-[(-)-4-(R\*,S\*)-3-aminopyrrolidin-2-one] (٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) (٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر للحصول على المركب الأصلي. ١٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84 (2H, s), 3.22 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.40 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.51-3.58 (1H, m), 3.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.83 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J = 11.9, 1.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.4 Hz).

١٥ <مثال مرجعي ١٤-١>

[الصيغة الكيميائية ٦٦]



(-)-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كيراميك t-بيوتيل إستر 3-oxopyrrolidin-2-(4-Methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-(-)]-yl]carbamic acid tert-butyl ester

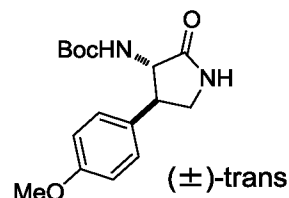
- تمت إضافة تراي إيثيل أمين (٢,٦٤ مل) وداي فينيل فسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide (٤,٠٧ مل) إلى محلول من (-)-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي 3-oxopyrrolidine-2-(4-methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-(-)]-carboxylic acid (٤,٠٥ جم) في تولين (٨٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل أول. تم تقليب محلول التفاعل الأول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. تم رفع درجة حرارة محلول التفاعل الأول إلى ٨٠°م، ومن ثم تم تقليب محلول التفاعل الأول لمدة ٢٠ دقيقة. بعد ذلك، تم تركيز محلول التفاعل الأول تحت ضغط منخفض. إلى البقايا، تمت إضافة دايوكسان (٥٠ مل) و ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك (٥٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل ثاني. تم تقليب محلول التفاعل الثاني عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تم تركيز محلول التفاعل الثاني تحت ضغط منخفض، ماء (٤٠ مل) تمت إضافة، وتم غسل الخليط بداي إيثيل إيثر. تم تركيز الطبقة المائية تحت ضغط منخفض، وتمت إضافة ميثانول (٧٧ مل)، تراي إيثيل أمين (١٠ مل)، وداي t-بيوتيل داي كربونات (٤,٢٨ جم) إلى البقايا لإنتاج محلول تفاعل ثالث. تم تقليب محلول التفاعل الثالث عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل الثالث تحت ضغط منخفض، ماء تمت إضافة إلى البقايا، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل المنتج الخام بكلوروفوم، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٢,٩٧ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (9H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, brs).

[α]<sub>D27</sub> = -64 (c 0.14, EtOH)

<مثال مرجعي ١٤-٢>

[الصيغة الكيميائية ٦٧]



(±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl carbamic acid tert-butyl ester

٥ إستر (±)-trans-[4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid

tert-butyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٤-١ باستخدام (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic acid

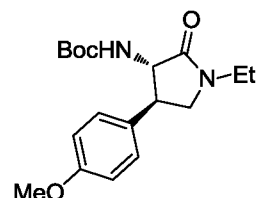
فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic acid بدلاً من (-)-(R\*٤, S\*٣)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic acid

١٠ فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (9H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, brs)

<مثال مرجعي ١٥-١>

[الصيغة الكيميائية ٦٨]



١٥ (R\*٤, S\*٣)-1-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl carbamic acid tert-butyl ester

t-بيوتيل إستر [(3S\*, 4R\*)-1-Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester

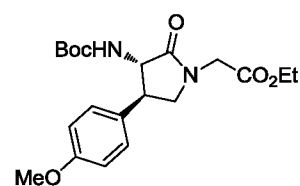
yl]carbamic acid tert-butyl ester

تمت إضافة محلول من (-)-[(-)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamate (١٨١ مجم) في N,N-دي-ميثيل فورماميد (٠,٩ مل) ومحلول من يودو إيثيل iodoethyl (٥٠ ميكرو لتر) في تتراهدرو فيوران (١,٢ مل) إلى محلول من هيدريد صوديوم (٤٢ مجم، ٦٠٪ في زيت) في تتراهدرو فيوران (٢,٣ مل) تحت التبريد، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة ماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٦٥ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (9H, s), 3.31-3.60 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.84 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz).

مثال مرجعي ١٥-٢<

١٥ [الصيغة الكيميائية ٦٩]



٢-[(R\*4, S\*3)-3-[(tert-butyl (4-methoxyphenyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid ethyl ester (١٨١ مجم) في N,N-دي-ميثيل فورماميد (٠,٩ مل) ومحلول من يودو إيثيل iodoethyl (٥٠ ميكرو لتر) في تتراهدرو فيوران (١,٢ مل) إلى محلول من هيدريد صوديوم (٤٢ مجم، ٦٠٪ في زيت) في تتراهدرو فيوران (٢,٣ مل) تحت التبريد، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة ماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٦٥ مجم).

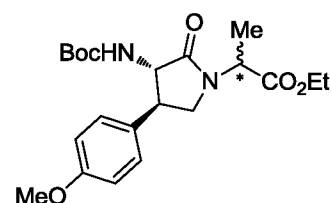


تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٥-١ باستخدام برومو حمض أسيتيك إيثيل إستر alkylating bromoacetic acid ethyl ester بدلاً من يودو إيثيل كعامل معالجة بالألكيل agent للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (9H, s), 3.50-3.65 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.31 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.34 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.87 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz)

مثال مرجعي ١٥-٣

[الصيغة الكيميائية ٧٠]



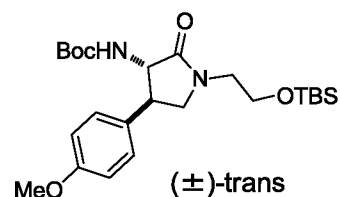
٢-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٣-(t-بيوتوكسي كربونيل أمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل] حمض بروبيونيك إيثيل إستر 2-[(3S\*,4R\*)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propionic acid ethyl ester

١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٥-١ باستخدام ٢-برومو حمض بروبيونيك إيثيل إستر 2-bromopropionic acid ethyl ester بدلاً من يودو إيثيل كعامل معالجة بالألكيل للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27-1.48 (15H, m), 3.29-3.80 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.15-4.31 (3H, m), 4.57 (0.5H, brs), 4.80 (0.5H, brs), 4.88-4.99 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.2 Hz)

مثال مرجعي ١٦-١

[الصيغة الكيميائية ٧١]



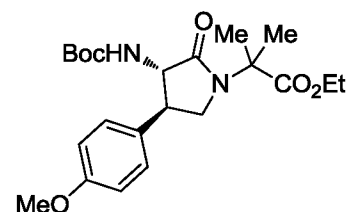
(±)-ترانس- (١)-{٢-[t-بيوتيل داي ميثيل سيليل] أوكسي] إيثيل}-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-  
٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل حمض كرباميك t-بيوتيل إستر (±)-trans- (١)-{1-[2-[(tert-  
Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester

إلى محلول من (±)-ترانس- (٤)- (٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل حمض  
كرباميك t-بيوتيل إستر (±)-trans-(4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester (١,٠٣ جم) و (٢-برومو إيثوكسي) (t-بيوتيل داي  
ميثيل سيلان (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (١,٤٤ مل) في N، N-داي  
ميثيل فورماميد (١٠ مل)، تمت إضافة هيدريد صوديوم (١٤١ مجم، ٦٠٪ في زيت) على عدة  
دفعات تحت التبريد لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢  
ساعة. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط  
باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها  
فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا  
بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٣: ١)، للحصول على المركب  
الأصلي في صورة زيت عديم اللون (١,١ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.37 (9H, s),  
3.30-3.47 (2H, m), 3.52 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.57-3.64 (1H, m), 3.71  
(1H, t, J = 9.1 Hz), 3.76-3.80 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, t, J = 9.4  
Hz), 4.81 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz)

حتمال مرجعي ١٧-١

[الصيغة الكيميائية ٧٢]



٢-((S\*)<sup>٣</sup>, (R\*)<sup>٤</sup>)-٣-((t-بيوتوكسي كربونيل) أمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-١-يل-٢-ميثيل حمض بروبيونيك إيثيل إستر (tert-3-((3S\*,4R\*)-2-  
Butoxycarbonyl)amino]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-  
methylpropionic acid ethyl este

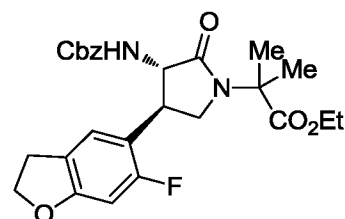
تمت إضافة ليثيوم هكسا ميثيل داي سيلازيد Lithium hexamethyldisilazide (٣,٨ مل،  
١,٣ مول/ لتر محلول تتراهدرو فيوران) إلى محلول من ٢-((S\*)<sup>٣</sup>, (R\*)<sup>٤</sup>)-٣-((t-بيوتوكسي  
كربونيل) أمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل-٢-ميثيل حمض أسيتيك إيثيل إستر  
2-((3S\*,4R\*)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(4-methoxyphenyl)-2-  
oxopyrrolidin-1-yl}acetic acid ethyl ester (٣٨٤ مجم) في تتراهدرو فران  
tetrahydrofran (١٠ مل) عند -٧٨°، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل لمدة  
٣٠ دقيقة. تمت إضافة ميثيل يوديد Methyl iodide (٠,٣١ مل) إلى محلول التفاعل، تم رفع  
درجة الحرارة إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب محلول التفاعل لمدة ٢٤ ساعة. تمت إضافة ١٠٪  
محلول حمض ستريك مائي إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم  
غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية.  
تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود  
هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤: ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب  
الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٢٢٢ مجم).

١H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.36 (9H, s), 1.50 (3H, s), 1.57 (3H, s), 3.34-3.42 (2H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 3.80

(3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.36 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.83 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz)

<مثال مرجعي ١٧-٢>

[الصيغة الكيميائية ٧٣]



٢-((3S\*,4R\*)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-methylpropanoic acid ethyl ester ١٠

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٧-١ باستخدام ٢-((3S\*,4R\*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid ethyl ester بدلاً من ٢-((3S\*,4R\*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid ethyl ester ١٥

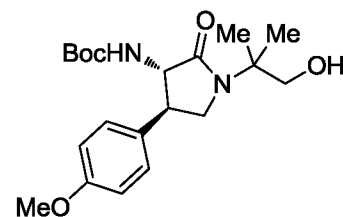
ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كراميك t-بيوتيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.50 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.10-3.22 (2H, m), 3.37 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52-3.66 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57-4.65 (1H, ٢٠

m), 4.60 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.00-5.13 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m)

<مثال مرجعي ١٨-١>

[الصيغة الكيميائية ٧٤]



٥

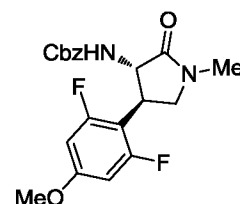
[(3S\*,4R\*)-1-(1-Hydroxy-2-tert-butyl ester)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester

- ١٠ تمت إضافة ليثيوم بوروهيدريد Lithium borohydride (١,٥ مل، ٣ مول/لتر محلول تتراهدرو فيوران) إلى محلول من ٢-[(3S\*,4R\*)-1-(1-Hydroxy-2-tert-butyl ester)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (١٠ مل) تحت التبريد بالتلج، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. ١٠ تمت إضافة ٪ محلول حمض ستريك مائي إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٨٨ مجم). ٢٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.40 (9H, s), 3.28-3.39 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, brs), 4.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz)

٥ ح مثال مرجعي ١٩-١

[الصيغة الكيميائية ٧٥]



[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-

يل] حمض كرباميك بنزيل إستر - (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)

1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester ١٠

تمت إضافة بوتاسيوم t-بيوتوكسيد Potassium tert-butoxide (٦٠ مجم) ويودو ميثان (٣٣

ميكرو لتر) إلى محلول من (-)-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-

أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر - (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-(-)

٢٠٠) 4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

١٥ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٥,٣ مل) تحت التبريد بالتلج، لإنتاج محلول تفاعل. تم

تقليب محلول التفاعل لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى محلول

التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي،

وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت

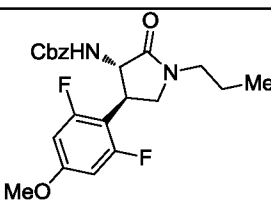
تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعاً

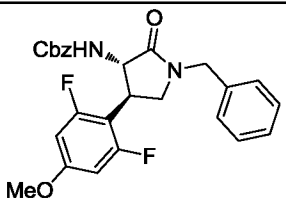
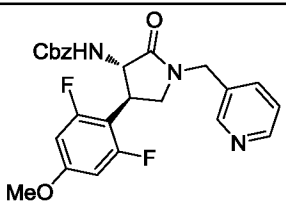
٢٠ بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٠٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.95 (3H, s), 3.40-3.62 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.80-3.84 (1H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 5.04 (2H s), 5.20 (1H, brs), 6.40-6.51 (2H, m), 7.26-7.33 (5H, m)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٩-١ باستخدام عامل معالجة الألكيل المناظر للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ١٩-٢ إلى ١٩-٩. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٣٧ إلى ٣٩.

[جدول ٣٧]

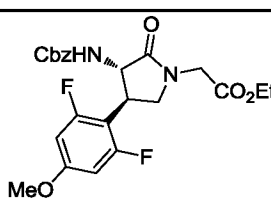
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-١٩             |  | ميثوكسي فينيل-٢-<br>أوكسو-١-بروبيل<br>بيروليدين-٣-يل<br>حمض كارباميك بنزيل<br>إستر [(3S*,4R*)-<br>4-(2,6-difluoro-<br>4-methoxyphenyl)-<br>2-oxo-1-<br>propylpyrrolidin-<br>3-yl]carbamic<br>acid benzyl ester | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.65 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.36-3.63 (3H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.21 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m). |

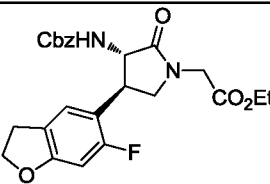
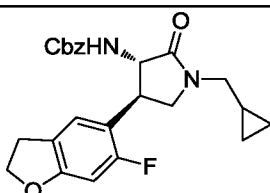
|                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.30-3.47 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.50 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.61 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.70 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.04 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.27 (1H, brs), 6.42 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.37 (10H, m).</p> | <p>[-1-(R*<sup>٤</sup>، S*<sup>٣</sup>)]<br/>بنزيل-٤-(٢، ٦-داي<br/>فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل<br/>حمض كيراميك بنزيل<br/>إستر [(3S*,4R*)-<br/>1-benzyl-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]carbamic<br/>acid benzyl ester</p> |    | <p>٣-١٩</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.56 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.76-3.95 (4H, m), 4.61-4.79 (3H, m), 5.03-5.08 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.42 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.20-7.31 (7H, m), 7.71 (1H, brs), 8.54 (1H, d, J = 4.9 Hz).</p>                                     | <p>[-٤-(R*<sup>٤</sup>، S*<sup>٣</sup>)]<br/>-٤-داي فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو-١-بيروليدين-<br/>٣-يل (ميثيل)<br/>بيروليدين-٣-يل<br/>حمض كيراميك بنزيل<br/>إستر [(3S*,4R*)-<br/>4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br/>2-oxo-1-</p>                                           |  | <p>٤-١٩</p> |



|  |                                                                |  |  |
|--|----------------------------------------------------------------|--|--|
|  | (pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester |  |  |
|--|----------------------------------------------------------------|--|--|

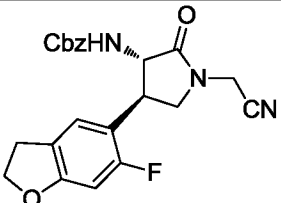
[جدول ٣٨]

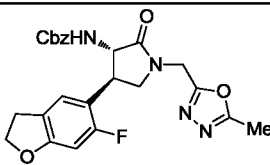
| الرقم المرجعي | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-١٩          |  | <p>٢-((3S*,4R*)-3-((benzyloxy)carbamoyl)amino)-2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid ethyl ester</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.47-3.60 (1H, m), 3.70-3.95 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.22-4.27 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.98-5.10 (2H, m), 5.19 (1H, brs), 6.40-6.55 (2H, m), 7.26-7.36 (5H, m).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.09-3.23 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 3.59-3.76 (2H, m), 3.98 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.11-4.31 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.58-4.66 (3H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.36 (5H, m).</p> | <p>٢-((R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>))-<br/>٣-((بنزيل أوكسي)<br/>كربونيل] أمينو)-٤-<br/>(٦-فلورو-٢، ٣-داي<br/>هيدرو بنزو فيوران-٥-<br/>يل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-١-يل)<br/>حمض أسيتيك إيثيل<br/>إستر ٢-<br/>٣-((3S*, 4R*)-<br/>{[(benzyloxy)carb<br/>onyl]amino}-4-<br/>(6-fluoro-2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-2-<br/>oxopyrrolidin-1-<br/>yl)acetic acid<br/>ethyl ester</p> |    | <p>٦-١٩</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 0.22-0.26 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 0.85-0.99 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 3.10-3.22 (2H, m), 3.37 (1H, dd, J =</p>                                                                                                                                                  | <p>١-((R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>))-<br/>(سيكلو بروبيل ميثيل)-<br/>٤-((٦-فلورو-٢، ٣-<br/>داي هيدرو بنزو<br/>فيوران-٥-يل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل] حمض كراميك</p>                                                                                                                                                                                                           |  | <p>٧-١٩</p> |

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                        |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 13.9, 7.0 Hz), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.55-3.77 (2H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 5.02-5.17 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m). | بنزيل إستر<br>[(3S*,4R*)-1-(cyclopropylmethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

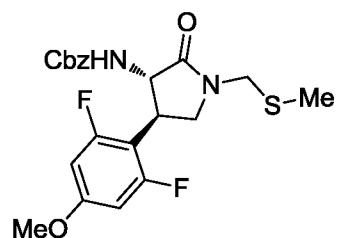
[جدول ٣٩]

| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                          | P.D.                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨-١٩          |  | <p>سيانو ميثيل)-٤-(R*٤، S*٣)-١- (فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]</p> <p>حمض كريباميك بنزيل إستر [(3S*,4R*)-1-(cyanomethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.14-3.19 (2H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.23-4.27 (1H, m), 4.44-4.52 (2H, m), 4.62 (2H, t, J = 9.1 Hz), 5.06-5.13 (3H, m), 6.52-6.54 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.32-7.34 (5H, m).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |                                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester                                                                                                       |                                                                                    |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.53 (3H, s), 3.12–3.16 (2H, m), 3.43–3.47 (1H, m), 3.67–3.73 (2H, m), 4.57–4.66 (4H, m), 4.80–4.84 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.42 (1H, br), 6.59 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.13–7.14 (1H, m), 7.27–7.32 (5H, m).</p> | <p>{(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester</p> |  | ٩-١٩ |

<مثال مرجعي ١٩-١٠>

[الصيغة الكيميائية ٧٦]



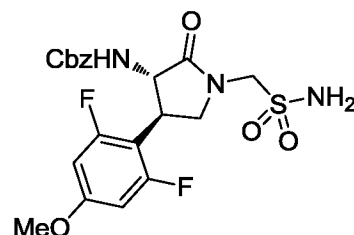
{(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-[(ميثيل ثيو) ميثيل]-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل} حمض كرباميك بنزيل إستر (2,6-Difluoro-4-(3S\*,4R\*)-4-methoxyphenyl)-1-[(methylthio)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic  
acid benzyl ester ٥

تمت إضافة كلورو ميثيل ميثيل سلفيد Chloromethyl methyl sulfide (٧٣ ميكرو لتر)، تترا  
بيوتيل أمونيوم يوديد tetrabutylammonium iodide (١٢ مجم)، وبوتاسيوم t-بيوتوكسيد (٨٦  
مجم) إلى محلول من [(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر (2,6-difluoro-4-(3S\*,4R\*)-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester (١٢٠  
مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٣، ٢ مل) تحت التبريد بالتلج، لإنتاج محلول تفاعل. تم  
تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم  
مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة  
العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة  
المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك  
(هكسان: أسيتات إيثيل = ٩ : ١ متبوعًا ب ١ : ١)، للحصول على المركب الأصلي (٥٦ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.14 (3H, brs), 3.60-3.69 (2H, m), 3.78  
(3H, s), 3.85-3.93 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.58-4.66 (1H, m), 5.03 (1H,  
d, J = 12.2 Hz), 5.09 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.20 (1H, brs), 6.48 (2H, d, J  
= 9.8 Hz), 7.28-7.34 (5H, m) ٢٠

حتمال مرجعي ١٩-١١<

[الصيغة الكيميائية ٧٧]



[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-(sulfamoylmethyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

بيروليدين-٣-يل [حمض كيراميك بنزيل إستر (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)]

methoxyphenyl)-2-oxo-1-(sulfamoylmethyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid

benzyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١٩-١٠ باستخدام ١-كلورو ميثان سلفان أميد 1-

chloromethanesulfonamide بدلاً من كلورو ميثيل ميثيسلفيد chloromethyl

methysulfide للحصول على المركب الأصلي.

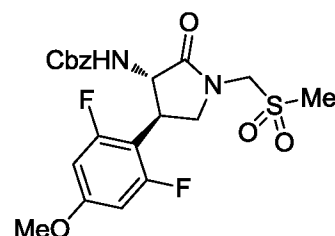
1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60-3.70 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.21-

4.24 (4H, m), 5.05 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.11-5.17 (2H, m), 5.29 (2H,

.brs), 5.63 (1H, brs), 6.48 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.29-7.38 (5H, m)

مثال مرجعي ١٩-١٢

[الصيغة الكيميائية ٧٨]



[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-(sulfamoylmethyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

أوكسو بيروليدين-٣-يل {حمض كيراميك بنزيل إستر (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)}

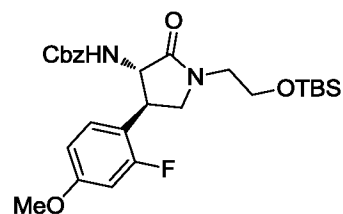
methoxyphenyl)-1-[(methylsulfonyl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester

تمت إضافة ميتا-كلورو بيروكسي حمض بنزويك (Meta-chloroperoxybenzoic acid ٧٩ مجم) إلى محلول من  $\{(R^*4, S^*3)-4-(2,6- \text{داي فلورو-4-ميثوكسي فينيل})-1-[(\text{ميثيل ثيو}) \text{ميثيل}]-2- \text{أوكسو بيروليدين-3-يل}\}$  حمض كرباميك بنزيل إستر  $\{(3S^*, 4R^*)-4-(2,6- \text{difluoro-4-methoxyphenyl})-1-[(\text{methylthio})\text{methyl}]-2- \text{oxopyrrolidin-3-yl}\}$  carbamic acid benzyl ester (٥٦ مجم) في داي كلورو ميثان (٢,٢ مل) تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة محلول سلفيت صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام داي كلورو ميثان. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول كربونات هيدروجين صوديوم مشبع ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٩: ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي (٥٧ مجم).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.01 (3H, brs), 3.75–3.81 (4H, m), 4.06–4.22 (2H, m), 4.30–4.41 (2H, m), 4.86 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 5.29 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 6.48 (2H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.28–7.37 (5H, m)

حتمال مرجعي ٢٠-١

[الصيغة الكيميائية ٧٩]



$\{(R^*4, S^*3)-1-(2- \text{بيوتيل داي ميثيل سيليل}) \text{أوكسي}\}-4-(2- \text{فلورو-4-ميثوكسي فينيل})-2- \text{أوكسو بيروليدين-3-يل}\}$  حمض كرباميك بنزيل إستر  $\{(3S^*, 4R^*)-1-(2- \text{ميثوكسي فينيل})-2- \text{أوكسو بيروليدين-3-يل}\}$

{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester

إلى محلول من (-)-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر 4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester (٣٤٦) ٥  
مجم) و(٢-برومو إيثوكسي) (t-بيوتيل) داي ميثيل سيلان (tert-2-bromoethoxy) butyl)dimethylsilane (٢,٠ مل) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٩,٧ مل)، بوتاسيوم t-بيوتوكسيد (٢١٦ مل) تمت إضافة على عدة دفعات لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٩: ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (٢٠٤ مجم).

1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 3.32-3.41 (1H, ١٥ m), 3.48-3.63 (3H, m), 3.75- 3.81 (6H, m), 4.64 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 5.00-5.15 (3H, m), 6.58-6.73 (2H, m), 7.24-7.32 (6H, m)

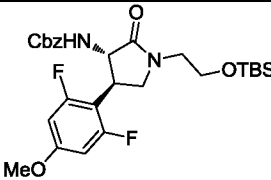
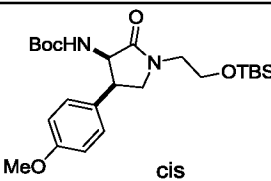
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٠-١ باستخدام مادة ٢-أوكسو بيروليدين مناظرة للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٢٠-٢ إلى ٢٠-٤.

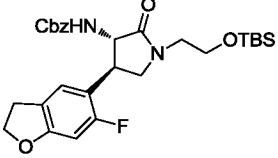
٢٠ تم عرض البنات والبيانات الطيفية لها في جدول ٤٠.

[جدول ٤٠]

| الرقم<br>المرجعي | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|------------------|--------|-----------------|------|
|------------------|--------|-----------------|------|



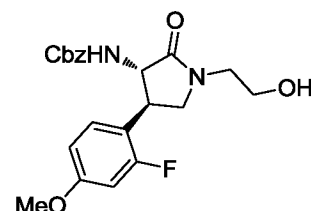
|                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (6H, s), 0.82 (9H, s), 3.24-3.33 (1H, m), 3.48-3.62 (3H, m), 3.66-3.75 (6H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 6.35-6.45 (2H, m), 7.21-7.27 (5H, m).</p> | <p>(R*<sup>٤</sup>, S*<sup>٣</sup>)-١-<br/>[٢-(t-بيوتيل<br/>ميثيل سيليل) أوكسي]<br/>إيثيل-٤-<sup>٢</sup>، ٦-داي<br/>فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل<br/>حمض كراميك بنزيل<br/>إستر ((3S*,4R*)-<br/>1-{2-[(tert-<br/>butyldimethylsilyl)<br/>oxy]ethyl}-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl)carbamic<br/>acid benzyl ester</p> |    | <p>٢-٢٠</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.36 (9H, s), 3.48 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.89 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.84</p>                   | <p>(١)-[٢-(t-بيوتيل<br/>داي ميثيل سيليل)<br/>أوكسي] إيثيل-٤-<sup>٢</sup><br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل (حمض كراميك t-<br/>بيوتيل إستر 1-2-<br/>[(tert-</p>                                                                                                                                                                                                         |  | <p>٣-٢٠</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(2H, t, J = 4.9 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.57-4.61 (2H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz).</p>                                                                                                                                   | <p>butyldimethylsilyl oxy]ethyl}-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester</p>                                                                                                                                                                       |                                                                                    |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.47-3.61 (3H, m), 3.70-3.79 (3H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 5.00-5.15 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.40 (5H, m).</p> | <p>-١-(R*٤, S*٣)) -٢} [ميثيل سيليل (أوكسي) إيثيل]-٤-(٦-فلورو -٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر ((3S*,4R*)-1-{2-[(tert-butyl dimethylsilyl oxy]ethyl}-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid</p> |  | <p>٤-٢٠</p> |

|  |              |  |  |
|--|--------------|--|--|
|  | benzyl ester |  |  |
|--|--------------|--|--|

<مثال مرجعي ٢١-١>

[الصيغة الكيميائية ٨٠]



[(3S\*,4R\*)-4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر (3S\*,4R\*)-4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

benzyl ester

إلى محلول من ((R\*٤، S\*٣)-١-٢-[t-بيوتيل داي ميثيل سيليل] أوكسي] إيثيل)-٤-٢-

فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر

((3S\*,4R\*)-1-{2-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(2-fluoro-4-

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester (٢١٩)

مجم) في تتراهدرو فيوران (٤,٢ مل)، تمت إضافة تترا بيوتيل فلوريد أمونيوم (٤٦٥ ميكرو لتر،

١,٠ مولار محلول تتراهدرو فيوران) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط

باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها

فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا

بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١، أسيتات إيثيل، وأسيتات

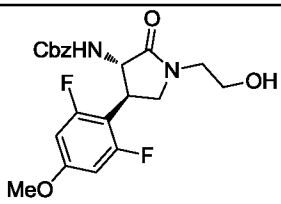
إيثيل: ميثانول = ١٠ : ١ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء

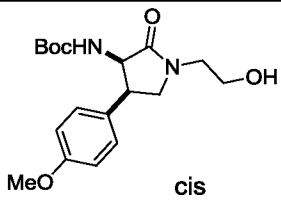
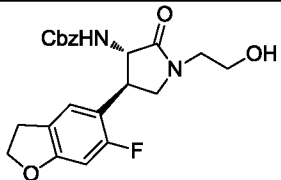
(١٥٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.73 (1H, brs), 3.40-3.64 (3H, m), 3.65-3.89 (7H, m), 4.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 5.00-5.12 (2H, brs), 5.25 (1H, brs), 6.57-6.73 (2H, m), 7.23-7.35 (6H, m)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢١-١ باستخدام مادة [(t-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl substance [أكسي] إيثيل ٥  
الأمثلة التالية المرجعية ٢١-٢ إلى ٢١-٤. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في جدول ٤١.

[جدول ٤١]

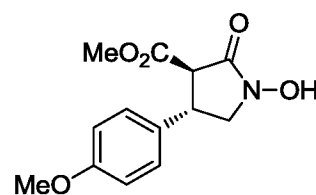
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-٢١             |  | [S*٣، R*٤]-٤-<br>(٢، ٦-داي فلورو-٤-<br>ميثوكسي فينيل)-١-<br>(٢-هيدروكسي إيثيل)-<br>٢-أوكسو بيروليدين-<br>٣-يل] حمض كرباميك<br>بنزيل إستر<br>[(3S*,4R*)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>1-(2-<br>hydroxyethyl)-2-<br>oxopyrrolidin-3-<br>yl]carbamic acid | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.70 (1H, brs), 3.40-3.48 (1H, m), 3.59-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.94 (3H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 5.29 (1H, brs), 6.41-6.52 (2H, m), 7.27-7.36 (5H, m). |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                            | benzyl ester                                                                                                                                                                             |                                                                                                  |  |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1.36 (9H, s), 2.71 (1H, brs), 3.50 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.62-3.68 (2H, m), 3.79-3.92 (7H, m), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.64 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz).</p> | <p>[١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٤-ميثوكسي فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كراميك -t بيوتيل إستر [1-(2-hydroxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester</p> |  <p>3-٢١</p>   |  |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.10-3.18 (3H, m), 3.30-3.63 (6H, m), 4.42 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.74 (1H, t, J = 4.0</p>                                                                                             | <p>-٤-(R*٤، S*٣)] (٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]</p>                                                                             |  <p>٤-٢١</p> |  |

|                                                                                            |                                                                                                                                               |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Hz), 4.99 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.28-7.35 (6H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.8 Hz). | حمض كرباميك بنزيل إستر [(3S*,4R*)- 4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

حتمال مرجعي ٢٢-١<

[الصيغة الكيميائية ٨١]



(R\*٣، S\*٤)-١-هيدروكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض

٥ كربوكسيل ميثيل إستر -1-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (3R\*,4S\*)

تمت إضافة مسحوق زنك (٢,٠ جم) ومحلل مائي (٥ مل) من كلوريد أمونيوم (٠,٩ جم) إلى محلول من (+)-(S\*)-٢-[١-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl إستر (+)-(S\*)-2-[1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester (١,٠٤ جم) في ميثانول (٣٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل لمدة ١ ساعة. تمت إضافة أسيتات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت. تم غسل ناتج الترشيح باستخدام ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك، ماء، ومحلل ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض،

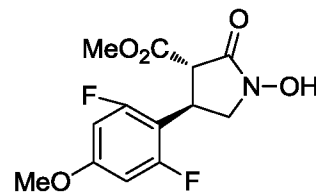
١٠ ester (١,٠٤ جم) في ميثانول (٣٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل لمدة ١ ساعة. تمت إضافة أسيتات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت. تم غسل ناتج الترشيح باستخدام ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك، ماء، ومحلل ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض،

ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (٧٦٠ مجم).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.57 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.68 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.95 (1H, q,  $J = 8.1$  Hz), 4.03 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz) ٥

مثال مرجعي ٢٢-٢<

[الصيغة الكيميائية ٨٢]



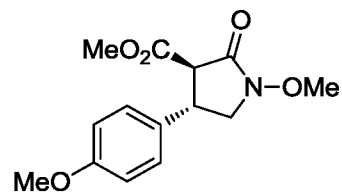
( $S^*$ )-4-( $R^*$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-هيدروكسي-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester ١٥

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٢-١ باستخدام (-)-2-( $R$ )-1-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر (-)-2-( $R$ )-1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester ١٥ بدلاً من (+)-2-( $S^*$ )-1-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر (+)-2-( $S^*$ )-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic acid dimethyl ester للحصول على المركب الأصلي.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.72-3.82 (8H, m), 3.93 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 4.33 (1H, q,  $J = 8.8$  Hz), 6.48 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz) ٢٥

مثال مرجعي ٢٣-١<

[الصيغة الكيميائية ٨٣]



(R\*<sup>٣</sup>، S\*<sup>٤</sup>)-١-ميثوكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر -1-Methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

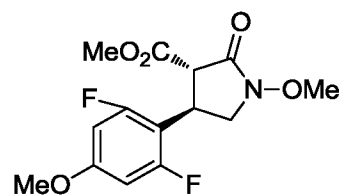
تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (٢٧٦ مجم) ويودو ميثان (٠,١٢ مل) إلى محلول من (R\*<sup>٣</sup>، S\*<sup>٤</sup>)-١-هيدروكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر -1-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (٢٦٥ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٢ مل)، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. تمت إضافة أسيتات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم غسل الخليط بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ١ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (٢٢٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.51 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J = 8.5, 8.2 Hz), 3.98 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9.1 Hz).

<٢-٢٣ مرجعي

[الصيغة الكيميائية ٨٤]





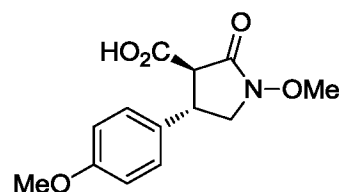
( $R^*4$ ,  $S^*3$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثوكسي-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٣-١ باستخدام ( $R^*4$ ,  $S^*3$ )-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-هيدروكسي-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر (3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-hydroxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester بدلاً من ( $S^*4$ ,  $R^*3$ )-١-هيدروكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي. ١٠

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.62 (3H, s), 3.62-3.91 (10H, m), 6.43-6.50 (2H, m)

<مثال مرجعي ٢٤-١>

[الصيغة الكيميائية ٨٥]



( $R^*3$ ,  $S^*4$ )-١-ميثوكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (3R\*,4S\*)-1-Methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

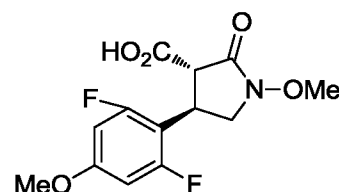
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٨-١ باستخدام (٣<sup>\*</sup>R, ٤<sup>\*</sup>S)-١-ميثوكسي-٤-  
(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلميثيل إستر (1-(3R\*,4S\*)-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester بدلاً من (-)- (٣<sup>\*</sup>S, ٤<sup>\*</sup>R)-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

٥

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.60 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85-3.93 (1H, m), 3.99 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz)

مثال مرجعي ٢٤-٢ <

١٠ [الصيغة الكيميائية ٨٦]



(٣<sup>\*</sup>S, ٤<sup>\*</sup>R)-٤-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثوكسي-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلميثيل (1-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-methoxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

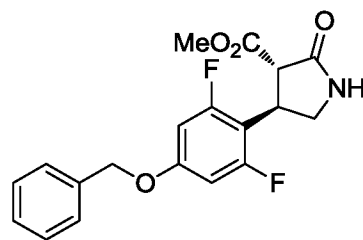
١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٨-١ باستخدام (٣<sup>\*</sup>S, ٤<sup>\*</sup>R)-٤-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثوكسي-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلميثيل إستر (1-(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-methoxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester بدلاً من (-)- (٣<sup>\*</sup>S, ٤<sup>\*</sup>R)-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلميثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

٢٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68-3.91 (9H, m), 4.18-4.26 (1H, m),  
6.46-6.52 (2H, m)

<مثال مرجعي ٢٥-١>

[الصيغة الكيميائية ٨٧]



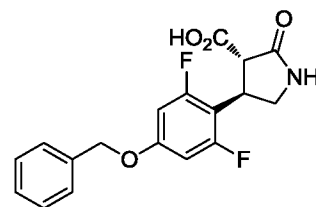
(S\*<sup>٣</sup>، R\*<sup>٤</sup>)-٤-[-(بنزيل أوكسي)-٢، ٦-داي فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-  
حمض كربوكسيلي ميثيل إستر 2-(4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-(-)  
oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (٢٦٨ مجم) وبنزيل بروميد (٠,٢٣ مل) إلى محلول من (S\*<sup>٣</sup>،  
١٠ (R\*<sup>٤</sup>)-٤-[-(٢، ٦-داي فلورو-٤-هيدروكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
ميثيل إستر 2-(4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (٥٠٠ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٤ مل)،  
لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٥ ساعة. تمت  
إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام  
١٥ أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات  
صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة  
كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي  
في صورة زيت عديم اللون (٦٤٣ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.50 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.66 (1H, t, J =  
٢٠ 8.5 Hz), 3.76-3.80 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, q, J = 9.5 Hz), 5.02  
(2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.54 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.36-7.40 (5H, m)

مثال مرجعي ٢٦-١ <

[الصيغة الكيميائية ٨٨]



(S\*, R\*)-4-[4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

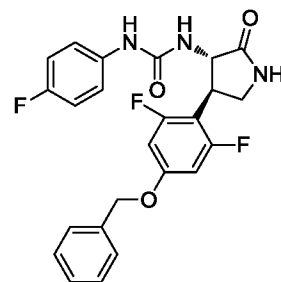
٥ حمض كربوكسيلي -2-[4-(Benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-4-(3S\*,4R\*)-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٨-١ باستخدام (S\*, R\*)-4-[4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.56 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.15 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.32-7.44 (5H, m), 8.18 (1H, s), 12.76 (1H, brs).

مثال مرجعي ٢٧-١ <

[الصيغة الكيميائية ٨٩]



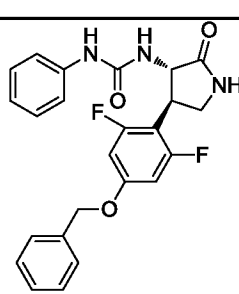
١- (R\*٤, S\*٣)-٤-٤-(بنزيل أوكسي)-٢-٦-داي فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-{(3S\*,4R\*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea

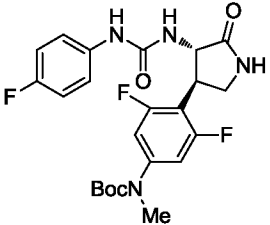
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام (R\*٤, S\*٣)-٤-٤-(بنزيل أوكسي)-٢-٦-داي فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي ١٠  
 (3S\*,4R\*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid بدلاً من  
 (-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-٤-(ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي للحصول على المركب الأصلي.

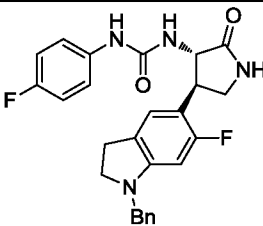
١H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  3.27-3.32 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.10 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.30-7.44 (7H, m), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, s)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٧-١ باستخدام مادة حمض كربوكسيلي منازرة للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٢٧-٢ إلى ٢٧-٤. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في جدول ٤٢. ١٥

[جدول ٤٢]

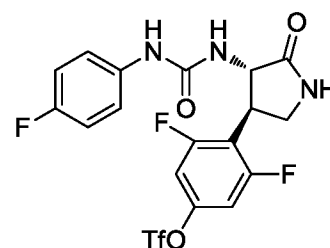
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٧-٢          |  | ١- (R*٤, S*٣)-٤-٤-(بنزيل أوكسي)-٢-٦-داي فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-{(3S*,4R*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) $\delta$ 3.56-3.61 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.99 (2H, s), 5.88 (1H, |

|                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>brs), 6.34 (1H, brs), 6.51 (2H, d, J = 10.4Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.30-7.40 (5H, m), 7.46 (1H, brs).</p>                                                                           | <p>1-[(3S*,4R*)-4-(4-benzyloxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p>                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.59-3.71 (2H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 4.54-4.59 (1H, m), 5.75 (1H, brs), 6.03 (1H, brs), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.29 (1H, brs).</p> | <p>(٣، ٥-داي فلورو-٤-<br/>{(S*٤، R*٣)}<br/>[٣-(٤-فلورو فينيل)<br/>يوريدو]-٥-أوكتو<br/>بيروليدين-٣-يل}<br/>فينيل (ميثيل) حمض<br/>كرباميك t-بيوتيل إستر<br/>(3,5-difluoro-4-<br/>{(3R*,4S*)-4-[3-(4-<br/>fluorophenyl)ureid<br/>o]-5-<br/>oxopyrrolidin-3-<br/>yl}phenyl)(methyl)<br/>carbamic acid<br/>tert-butyl ester</p> |  | <p>٣-٢٧</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                        |                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.13 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.27–3.29 (2H, m), 3.38 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.56–3.64 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.48 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 6.36–6.40 (2H, m), 7.03 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25–7.37 (7H, m), 7.88 (1H, s), 8.55 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -155 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | <p>٢٧-٤</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

مثال مرجعي ٢٨-١<

[الصيغة الكيميائية ٩٠]



تتراي فلورو ميثان حمض سلفانوك ٣، ٥-داي فلورو-٤- $\{(S^*4, R^*3)\}$ -٤- $[(3)-(4-fluorophenyl)ureido]$ -5-oxopyrrolidin-3-yl}phenyl ester  
 فينيل (يوريدو)-٥-أوكسو بيروليدين-٣-يل-3-يل-4-فلورو فينيل إستر Trifluoromethanesulfonoc acid  
 3,5-difluoro-4- $\{(3R^*,4S^*)$ -4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-

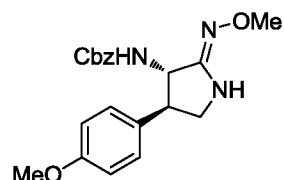
٥ إلى محلول من ١- $[(S^*3, R^*4)$ -٤-٢، ٦-داي فلورو-٤-هيدروكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-فلورو فينيل (يوريدو) 1- $[(3S^*,4R^*)$ -4-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (٣٦٥ مجم) في داي كلورو ميثان (٥ مل)، تمت إضافة بيروليدين (٠,٤ مل) وتتراي فلورو ميثان سلفونيك أنهيدريد trifluoromethanesulfonic anhydride (٠,٢٥ مل) تحت جو أرجون تحت التبريد بالثلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. ماء تمت إضافة إلى محلول التفاعل، تم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل، وتم غسل المستخلص بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤: ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت بني (٣٨٨ مجم). ١٥

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.36 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.52 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.93 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.74 (1H, s).  
 .MS (ESI+) m/z: 498 (MH+) ٢٠

حتمال مرجعي ٢٩-١<

[الصيغة الكيميائية ٩١]





[[3S\*,4R\*,Z)-2-(Methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester  
 كيراميك بنزيل إستر  
 (4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

٥ تمت إضافة تري إيثيل أوكسونيوم هكسا فلورو فوسفات Triethyloxonium hexafluoro phosphate (٤٤٦ مجم) لمعلق من (-) [(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كيراميك بنزيل إستر [(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester (٥٠٠ مجم) في داي كلورو ميثان (٣,٧ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة. بعد ذلك، تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع، وتم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، واستخلصه باستخدام داي كلورو ميثان. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات صوديوم مائية، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على [(S\*٤, R\*٣)-٥-إيثوكسي-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٣، ٤-داي هيدرو-٢-بيرو-٤-يل] حمض كيراميك بنزيل إستر [(3R\*,4S\*)-5-ethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-4-yl]carbamic acid benzyl ester (١٥ ester الذي كان مركب وسيط في صورة زيت أصفر.

٢٠ تمت إضافة O-ميثيل هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد O-methylhydroxylamine hydrochloride (٩١ مجم) إلى محلول من [(S\*٤, R\*٣)-٥-إيثوكسي-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٣، ٤-داي هيدرو-٢-بيرو-٤-يل] حمض كيراميك بنزيل إستر [(3R\*,4S\*)-5-ethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrolo-4-yl]carbamic acid benzyl ester (٣٢٥ مجم) في ميثانول (٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣,٥ ساعات. بعد ذلك، تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل تحت التبريد بالتلج، وتم استخلاص الخليط باستخدام

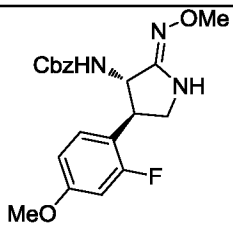
أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٢: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (٢٢٨ مجم).

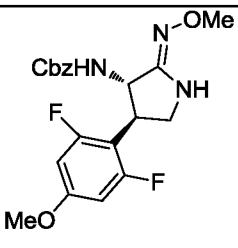
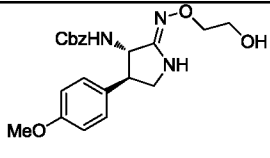
٥ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz)

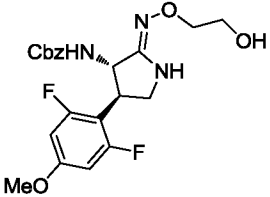
١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٩-١ باستخدام مادة بنزيل أوكسي كربونيل منظرية وأمين للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٢٩-٢ إلى ٢٩-٧.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٤٣ إلى ٤٤.

[جدول ٤٣]

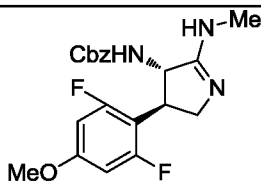
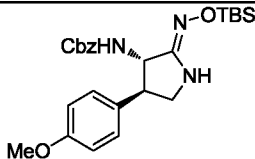
| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-٢٩          |  | [(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-2-((benzyloxycarbonylamino)methyl)pyrrolidine-3-carboxamide] | 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) $\delta$ 3.35 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.48-3.69 (2H, m), 3.70-3.81 (6H, m), 4.92-5.11 (5H, m), 6.51-6.72 (2H, m), 7.24-7.34 (6H, m). |

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                       | methoxyphenyl)-<br>2-<br>(methoxyimino)pyr<br>rolidin-3-<br>yl]carbamic acid<br>benzyl ester                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.52-3.58 (2H, m), 3.60-3.81 (7H, m), 4.94-5.18 (5H, m), 6.40-6.48 (2H, m), 7.26-7.31 (5H, m). | -(Z, R* <sup>٤</sup> , S* <sup>٣</sup> )]<br>٤-(٢، ٦-داي فلورو-<br>٤-ميثوكسي فينيل)-٢-<br>(ميثوكسي ايمينو)<br>بيروليدين-٣-يل<br>حمض كرباميك بنزيل<br>إستر<br>[(3S*,4R*,Z)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-<br>(methoxyimino)pyr<br>rolidin-3-<br>yl]carbamic acid<br>benzyl ester |    | ٣-٢٩ |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.16 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.24-3.30 (1H, m), 3.47 (1H, t, J =                                | -(Z, R* <sup>٤</sup> , S* <sup>٣</sup> )}<br>٢-[(٢-هيدروكسي<br>إيثوكسي) ايمينو]-٤-<br>(٤-ميثوكسي فينيل)                                                                                                                                                                                          |  | ٤-٢٩ |

|                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>8.2 Hz), 3.53-3.59 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.44 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.1 Hz).</p>                           | <p>بيروليدين-٣-يل-<br/>حمض كراميك بنزيل<br/>إستر<br/>{(3S*,4R*,Z)-2-<br/>[(2-<br/>hydroxyethoxy)imi-<br/>no]-4-(4-<br/>methoxyphenyl)py-<br/>rrolidin-3-<br/>yl}carbamic acid<br/>benzyl ester</p>                                                                             |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.87 (1H, brs), 3.50-3.64 (2H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 4.08 (1H, dd, J = 4.3, 4.3 Hz), 4.80-5.15 (3H, m), 5.13 (1H, dd, J = 9.8, 8.0 Hz), 5.25 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 7.26-7.32 (5H, m).</p> | <p>-(Z, R*٤, S*٣)}<br/>٤-(٢, ٦-داي فلورو-<br/>٤-ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>[٢-هيدروكسي<br/>إيثوكسي] إمينو<br/>بيروليدين-٣-يل-<br/>حمض كراميك بنزيل<br/>إستر<br/>{(3S*,4R*,Z)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-[(2-<br/>hydroxyethoxy)imi-<br/>no]pyrrolidin-3-</p> |  | <p>٥-٢٩</p> |

|  |                                  |  |  |
|--|----------------------------------|--|--|
|  | yl}carbamic acid<br>benzyl ester |  |  |
|--|----------------------------------|--|--|

[جدول ٤٤]

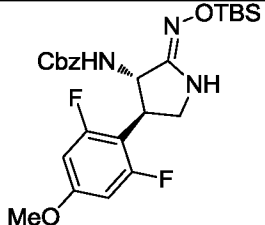
| الرقم<br>المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                             | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٦-٢٩             |    | <p>3-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-(methylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrrolo-4-yl]carbamic acid benzyl ester</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.86 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.99-6.06 (1H, m), 6.70 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz).</p>                             |
| ٧-٢٩             |  | <p>2-[(Z, 3R*, 4S*)-3-(4-methoxyphenyl)-4-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrolo-4-yl]carbamic acid benzyl ester</p>                | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.18 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.40 (1H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.86 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.99-6.06 (1H, m), 6.70 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz).</p> |

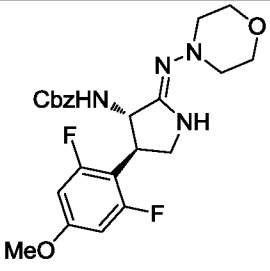
|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| m), 3.49 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.55 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.91 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.49 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.33 (7H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.1 Hz). | فينيل (بيروليدين-3-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر ((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino}-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

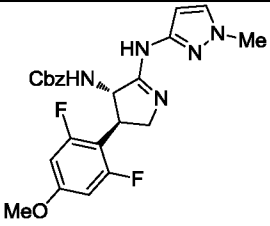
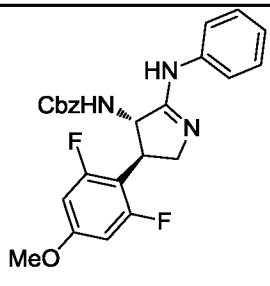
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٩-١ باستخدام مادة بنزيل أوكسي كربونيل مناظرة وأمين amine للحصول على الأمثلة التالية المرجعية ٢٩-٨ إلى ٢٩-١٣.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٤٥ إلى ٤٦.

[جدول ٤٥]

| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                    | بيانات الطيف                                                                                                                                                                         |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٩-٨          |  | ((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino]-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester | 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.15 (6H, s), 0.94 (9H, s), 3.50-3.62 (2H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 5.01 (2H, brs), 5.06-5.13 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.45 (2H, d, J = 10.4 Hz), |

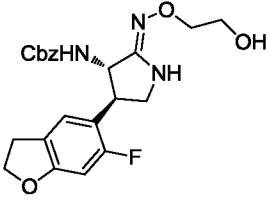
|                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 7.25-7.35 (5H, m).                                                                                                                                                     | بنزيل<br>إستر<br>((3S*,4R*,Z)-2-<br>{[(tert-<br>butyldimethylsilyl)<br>oxy]imino}-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)py<br>rrolidin-3-<br>yl)carbamic acid<br>benzyl ester                                                                                             |                                                                                     |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.66-2.72 (4H, m), 3.52-3.82 (10H, m), 4.90-5.07 (3H, m), 5.27 (1H, brs), 5.70 (1H, brs), 6.40-6.50 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m). | -(Z, R*٤, S*٣)]<br>٤- (٢, ٦-داي فلورو-<br>٤-ميثوكسي فينيل)-<br>٢-(مورفولينو إمينو)<br>بيروليدين-٣-يل<br>حمض كرباميك بنزيل<br>إستر<br>[(3S*,4R*,Z)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-<br>(morpholinoimino)<br>pyrrolidin-3-<br>yl]carbamic acid<br>benzyl ester |  | ٩-٢٩ |

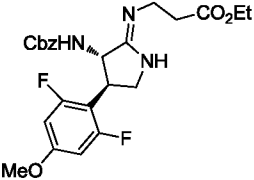
|                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.50-3.80 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.95-5.15 (3H, m), 6.06 (1H, s), 6.42-6.52 (2H, m), 7.21(1H, s), 7.25-7.40 (5H, m), 8.50 (1H, brs).</p> | <p>-٣-(S*٤ ,R*٣)}<br/>         -٤-٦-دای فلورو- (٢, ٢)<br/>         -٥- (میتوکسی فینیل)<br/>         -١- (میتیل -H١)<br/>         - [بیرازول -٣-یل] (أمینو)<br/>         -٣, ٤-دای هیدرو-<br/>         H٢-بیرو-٤-یل {<br/>         حمض کرپامیک بنزیل<br/>         {إستر - (3R*,4S*)-<br/>         3-(2,6-difluoro-<br/>         4-<br/>         methoxyphenyl)-<br/>         5-[(1-methyl-<br/>         1H-pyrazol-3-<br/>         yl)amino]-3,4-<br/>         dihydro-2H-<br/>         pyrrol-4-<br/>         yl}carbamic acid<br/>         benzyl ester</p> |    | <p>١٠-٢٩</p> |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.50-3.90 (5H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.90-5.20 (3H, m), 6.40-6.50 (2H, m), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55 (1H, brs).</p>                      | <p>-٣-(S*٤ ,R*٣)]<br/>         -٤-٦-دای فلورو- (٢, ٢)<br/>         -٥- (میتوکسی فینیل)<br/>         -٤, ٣- (فینیل أمينو)<br/>         -H٢-دای هیدرو-<br/>         بیرو-٤-یل [حمض</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | <p>١١-٢٩</p> |



|  |                                                                                                                                         |  |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|  | كرباميك بنزيل إستر<br>[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-(phenylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-4-yl]carbamic acid benzyl ester |  |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

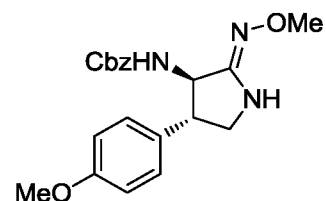
[جدول ٤٦]

| الرقم المرجعي | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                                | بيانات الطيف                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٢-٢٩         |  | <p>-(Z, R*٤, S*٣)}<br/>         ٤-(٦-فلورو-٢-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-<br/>         [٢-هيدروكسي<br/>         إيثوكسي] (إيثوكسي)<br/>         بيروليدين-٣-يل<br/>         حمض كرباميك بنزيل<br/>         إستر<br/>         {(3S*,4R*,Z)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[(2-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00 (1H, brs), 3.10-3.20 (2H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.07-4.09 (1H, m), 4.93-5.11 (4H, m), 5.23 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 6.12 Hz), 7.26-7.40 (5H, m)</p> |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |                                                                                    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                               | hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester                                                                   |                                                                                    |       |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.64-2.78 (1H, m), 3.50-4.20 (9H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 4.95-5.20 (3H, m), 5.75 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m).</p> | <p>3-((Z)-3-((benzyloxycarbonyl)amino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ylidene}amino)propanoic acid ethyl ester</p> |  | ١٣-٢٩ |

حتمال مرجعي ٣٠-١

[الصيغة الكيميائية ٩٢]



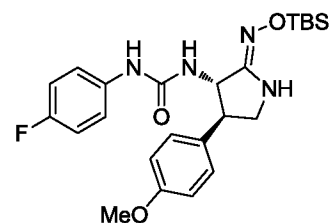
كرباميك بنزيل إستر ٢-(Z, S\*٤, R\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل [حمض  
methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester

٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٢٩-١ باستخدام (+)-[٤-(S\*٤, R\*٣)-٤-ميثوكسي فينيل) ٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر -[(3R\*,4S\*)-(+) methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester بدلاً من (-)-[٤-(R\*٤, S\*٣)-٤-ميثوكسي فينيل) ٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

١٠ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz)

مثال مرجعي ٣١-١

١٥ [الصيغة الكيميائية ٩٣]



١-((3S\*,4R\*,Z)-2-{[(tert-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي] إمينو}-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل)-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا

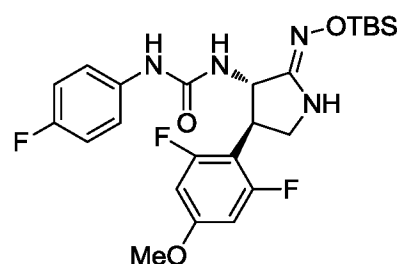
Butyldimethylsilyl)oxy]imino}-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea

بعد تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٣٢-١ تم استخدام ((Z, R\*٤, S\*٣))-٢-((t-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي) إمينو-٤-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر ٥  
 ((3S\*,4R\*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino}-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester بدلاً من [S\*٣],  
 (Z, R\*٤, S\*٣)-٢-((ميثوكسي إمينو)-٤-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 3.17 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.53 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 8.45 (1H, s).  
 MS (FD+) m/z: 472 (M+).

١٥ <مثال مرجعي ٣١-٢>

[الصيغة الكيميائية ٩٤]



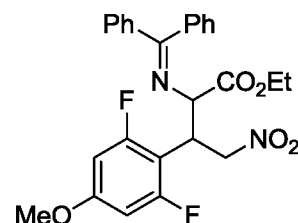
١-((Z, R\*٤, S\*٣))-٢-((t-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي) إمينو-٤-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر ٦-٢-داي  
 فلورو-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر ٦-٢-داي  
 2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea ٢٠

بعد تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٣٢-١ تم استخدام ((٣-٤, R\*, Z)-2-((t-butylidimethylsilyl)oxy]imino)-3-yl)carbamic acid benzyl ester بدلاً من ((٣-٤, R\*, Z)-2-((t-butylidimethylsilyl)oxy]imino)-3-yl)carbamic acid benzyl ester ٥  
 ٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.57-3.64 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.12-5.21 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 5.47 (1H, s), 6.46 (2H, d, J = 10.8 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, brs) ١٠

مثال مرجعي ٣٢-١<

[الصيغة الكيميائية ٩٥]



٣-٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-((داي (فينيل ميثيلين) أمينو)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر ١٥  
 3-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(diphenylmethylene)amino]-4-nitrobutanoic acid ethyl ester

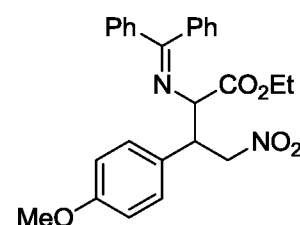
تمت إضافة ليثيوم داي أيزو بروبيل أميد (١,١ مل، ١,٠٥ مولار في تتراهيدرو فيوران / هكسان) إلى محلول من ٢-((داي (فينيل ميثيلين) أمينو) حمض أسيتيك إيثيل إستر 2-[(diphenylmethylene)amino]acetic acid ethyl ester (٣٠٠ مجم) في تتراهيدرو فيوران (٢,٣ مل) عند -٧٨°م لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل لمدة ١ ساعة، تمت إضافة محلول من (E)-١, ٣-داي فلورو-٥-ميثوكسي-٢-((٢-نيتروفينيل) بنزين (E)-1,3- ٢٠

٥ difluoro-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)benzene (٢٤١ مجم) في تتراهدرو فيوران، وتم تقليب محلول التفاعل عند درجة الحرارة نفسها لمدة ١ ٥ دقيقة. تم رفع درجة حرارة محلول التفاعل تدريجياً إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب محلول التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم. تمت إزالة المذيب، وتمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٢: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت أصفر (٥٤٣ مجم).

١٠ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.73 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.73-4.95 (3H, m), 6.36 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.31-7.38 (6H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

<مثال مرجعي ٣٢-٢>

[الصيغة الكيميائية ٩٦]



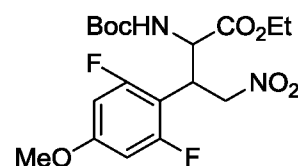
١٥ ٢-[داي (فينيل ميثيلين) أمينو]-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر  
2-[(Diphenylmethylene)amino]-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٣٢-١ باستخدام (E)-١-ميثوكسي-٤-(٢)-  
نيتروفينيل) بنزين (E)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene in place of (E)-  
٢٠ 1,3-difluoro-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)benzene بدلاً من (E)-١، ٣-داي  
فلورو-٥-ميثوكسي-٢-(٢)-نيتروفينيل) بنزين للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.76 (3H, s), 3.90-4.36 (6H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24-7.47 (10H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz).

حمثال مرجعي ٣٣-١ <

٥ [الصيغة الكيميائية ٩٧]



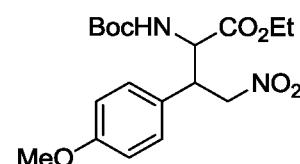
٢-[(t-بيوتوكسي كربونيل) أمينو]-٣-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر 3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester

- ١٠ تمت إضافة حمض أسيتيك (٤,٢ مل) وماء (٨,٠ مل) إلى ٣-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-[(داي (فينيل ميثيلين) أمينو)-٤-حمض نيترو بيوتيريك إيثيل إستر 3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(diphenylmethylene)amino]-4-nitrobutyric acid ethyl ester (٥٣٠ مجم) عند درجة حرارة الغرفة لإنتاج محلول تفاعل أول. تم تقليب محلول التفاعل الأول عند ٦٠°م لمدة ٧ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض،
- ١٥ تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى البقايا إلى أن يصل الرقم الهيدروجيني إلى ٨، لإنتاج محلول تفاعل ثاني. بعد ذلك، تمت إضافة تتراهدرو فيوران (٥,٠ مل) إلى محلول التفاعل الثاني، من ثم تمت إضافة داي t-بيوتيل داي كربونات (٢٩٠ مجم)، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. تم استخلاص محلول التفاعل الثاني باستخدام أسيتات إيثيل، وتم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب، وتمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (تولين: أسيتات إيثيل = ٢: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٣١٥ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (3H, brt), 1.46 (9H, s), 3.78 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 4.22-4.33 (1H, m), 4.71 (1H, brt), 4.88 (2H, d, J = 7.9 Hz), 5.22 (1H, brd), 6.45 (2H, d, J = 10.4 Hz)

مثال مرجعي ٣٣-٢ <

[الصيغة الكيميائية ٩٨]



٢-[(t-بيوتوكسي كربونيل) أمينو]-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر  
2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester

١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٣٣-١ باستخدام ٢-[داي (فينيل ميثيلين) أمينو]-٣-  
(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر ٢-  
[(Diphenylmethylene)amino]-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester بدلاً من ٣-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-[داي (فينيل ميثيلين) أمينو]-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

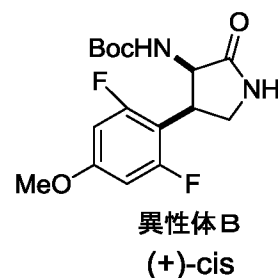
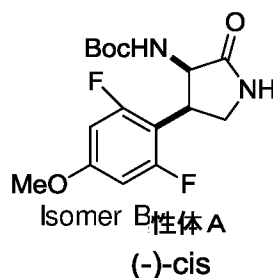
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (3H, brt), 1.46 (9H, s), 3.78 (3H, s), ١٥  
3.82 (1H, q, J = 8.6 Hz), 4.02 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.55 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 13.4, 9.2 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.12 (1H, brs), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz)

مثال مرجعي ٣٤-١ <

[الصيغة الكيميائية ٩٩]



Isomer A



(-)-[4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester  
حمض كراميك t-بيوتيل إستر

(+)-[4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester  
حمض كراميك t-بيوتيل إستر

تم استخدام ٢-[t-بيوتوكسي كربونيل (أمينو) ٣-(2,6-ديفليورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر 2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester بدلاً من (R\*)-10

٢-[١-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر، وتم الحصول على (±)-[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester  
٢-[١-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر، وتم الحصول على (±)-[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester  
١٠

تعرض المركب المتحصل عليه للإذابة الضوئية بواسطة كروماتوجراف سائل فائق الأداء high performance liquid chromatography (هكسان: ميثيل t-بيوتيل إيثر: إيثانول = ٤٥ : ٢٥ : ٣٠، معدل تدفق: ١٥,٠ مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات enantiomers (CHIRALPAK ID). أيزومر A (-) مع زمن احتجاز retention time يبلغ ١٣,٤ دقيقة وأيزومر B (+) مع زمن احتجاز يبلغ ٢٢,٥ دقيقة حيث تم التحصل على المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء بواسطة الحل الضوئي optical resolution.  
٢٠

أيزومر A (-):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (9H, s), 3.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.78 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.46 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 9.8, 6.1 Hz), 4.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.75 (1H, s) 6.44 (2H, d, J = 10.0 Hz).

[α]<sub>D</sub>25 = -131 (c 0.10, EtOH) ٥

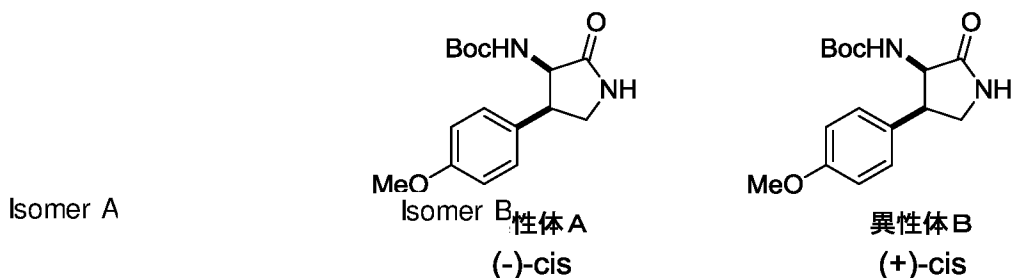
أيزومر B (+):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (9H, s), 3.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.78 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.46 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 9.8, 6.1 Hz), 4.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.90 (1H, s) 6.44 (2H, d, J = 10.0 Hz). ١٠

[α]<sub>D</sub>25 = +144 (c 0.10, EtOH)

مثال مرجعي ٣٤-٢ <

[الصيغة الكيميائية ١٠٠]



(-)-[4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester ١٥

(+)-[4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester

تم استخدام ٢-[٤-بيوتوكسي كربونيل (أمينو) ٣-]-٤-ميثوكسي فينيل)-٤-حمض نيترو بيوتانويك إيثيل إستر ٢-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoic acid ethyl ester بدلاً من (R\*)-٢-١-]-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-نيترو إيثيل] حمض مالونيك داي ميثيل إستر، وتم الحصول على (±)-٤-]-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك t-بيوتيل إستر ٢-]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester ٥  
المرجعي ١-٧. تم تعريض المركب المتحصل عليه إلى الحل الضوئي بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء (هكسان: ميثيل t-بيوتيل إيثر: إيثانول = ٤٥ : ٢٥ : ٣٠، معدل تدفق: ١٥,٠ مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات (CHIRALPAK ID). أيزومر A (-) مع زمن احتجاز يبلغ ٧,٥ دقائق وأيزومر B (+) مع زمن احتجاز يبلغ ١٠,٢ دقائق حيث تم الحصول على ١٠  
المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء بواسطة الحل الضوئي.

أيزومر A (-):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (9H, s), 3.56 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.92 (1H, brs), 4.56 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz) ١٥

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -88 (c 0.10, EtOH)

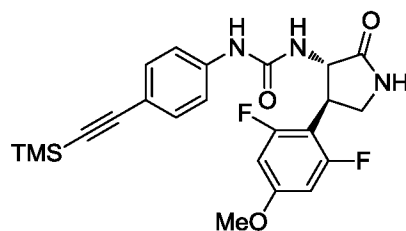
أيزومر B (+):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (9H, s), 3.56 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.92 (1H, brs), 4.56 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz). ٢٠

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +98 (c 0.10, EtOH)

حتمال مرجعي ٣٥-١<

[الصيغة الكيميائية ١٠١]



١- [٣- (S\*, R\*)-٤- (٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-  
 ٣- [٤- (تراي ميثيل سيليل) إيثينيل] فينيل { يوريا 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-{4-  
 methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-{4-  
 [(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}urea ٥

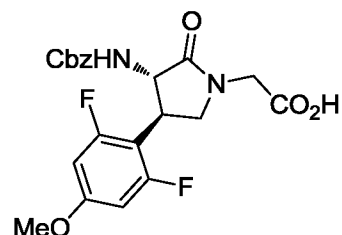
تمت إضافة تراي ميثيل سيليل أسيتيلين Trimethylsilylacetylene (١١٥ ميكرو لتر) وتراي  
 إيثيل أمين (١١٥ ميكرو لتر) إلى محلول من ١- [٣- (S\*, R\*)-٤- (٢، ٦-داي فلورو-٤-  
 ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣- [٤- (يودو فينيل) يوريا 4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-  
 (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-iodophenyl)urea ١٠

١٠. iodophenyl)urea (٨٠ مجم)، بيس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم (II) داي كلوريد  
 bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (١١,٥ مجم)، ويوديد نحاس  
 copper(I) iodide (I) (١٥,٦ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٢ مل) لإنتاج محلول  
 تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل عند ٥٠° لمدة ٩ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط  
 منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك silica gel  
 column chromatography (هكسان: أسيتات إيثيل = ١ : ١، أسيتات إيثيل، وأسيتات إيثيل: ١٥  
 ميثانول = ٤ : ١ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٦٧  
 مجم).

1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.22 (9H, s), 3.52-3.63 (2H, m), 3.75  
 (3H, s), 4.09 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.4, 7.4 Hz), 6.08  
 (1H, brs), 6.36-6.45 (3H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J =  
 8.6 Hz), 7.81 (1H, brs) ٢٠

حتمال مرجعي ٣٦-١<

[الصيغة الكيميائية ١٠٢]



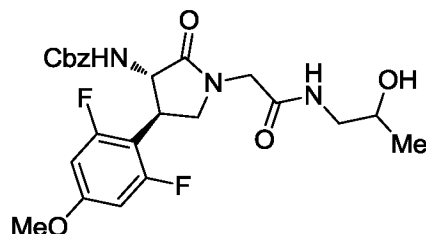
٢-((3S\*,4R\*)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid  
 ٢-((3S\*,4R\*)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid  
 ٢-((3S\*,4R\*)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (١,٢٦ مل) إلى محلول من ٢-((3S\*,4R\*)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid ethyl ester (٥٢١ مجم) في ميثانول (٢٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. تمت إضافة ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك إلى محلول التفاعل لجعل محلول التفاعل حمضي (الرقم الهيدروجيني: ١)، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٦٥ مجم).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.50-3.58 (2H, m), 3.72-3.79 (4H, m), 3.87 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.11 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.48 (1H, t, J = 10.0 Hz), 4.94 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.78 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.35 (5H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 12.9 (1H, s).

حتمال مرجعي ٣٧-١<

[الصيغة الكيميائية ١٠٣]



((3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-{2-[(2-

أمينو]-٢-أوكسو إيثيل}-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر

((3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-{2-[(2-

hydroxypropyl)amino]-2-oxoethyl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid

benzyl ester

تمت إضافة ١-هيدروكسي بنزو ترايازول (٣٥ مجم)، ١-أمينو-٢-بروبانول 1-

١٠ Hydroxybenzotriazole (35 mg), 1-amino-2-propanol (٢٠ ميكرو لتر)، و ١-

إيثيل-٣-(٣-داي ميثيل أمينو بروبيل) كربودي إيميد 1-ethyl-3-(3-

dimethylaminopropyl)carbodiimide (٥٧ مجم) إلى محلول من ٢-((3S\*,4R\*)-٣-

{(بنزيل أوكسي) كربونيل} أمينو-٤-٢-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو

بيروليدين-١-يل) حمض أسيتيك -3-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-((3S\*,4R\*)-٢-

١٥ 4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid (١٠٠)

مجم) في داي كلورو ميثان (١,٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط

باستخدام داي كلورو ميثان. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات

صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة

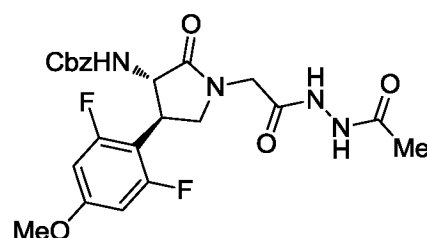
٢٠ كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل متبوعاً بأسيتات إيثيل: ميثانول = ٤: ١)، للحصول

على المركب الأصلي (٩٦ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.00 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.98–3.05 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.60–3.66 (1H, m), 3.77–3.81 (4H, m), 4.04 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.47 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.68 (1H, q, J = 2.0 Hz), 4.97 (2H, dd, J = 17.4, 12.5 Hz), 6.76 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.26–7.33 (5H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (1H, t, J = 5.5 Hz) ٥

مثال مرجعي ٣٧-٢<

[الصيغة الكيميائية ١٠٤]



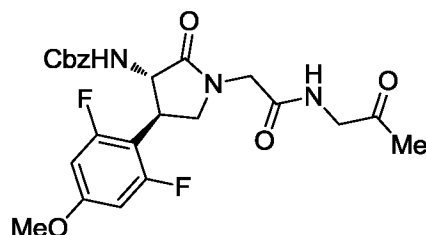
((R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>))-١-((٢-((٢-((أسيتيل هيدرازينيل)-٢-أوكسو إيثيل)-٤-((٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل))-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل) حمض كرباميك بنزيل إستر -1-((3S\*,4R\*)) [2-(2-[(Acetyl hydrazinyl)-2-oxoethyl]-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester

١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ٣٧-١ باستخدام أسيتيل هيدرازين acetylhydrazine بدلاً من ١-أمينو-٢-بروبانول 1-amino-2-propanol في صورة أمين للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84 (3H, s), 3.55 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.76 (4H, s), 3.85 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.12 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.97 (2H, dd, J = 16.5, 12.2 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.25–7.33 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (2H, s)

٢٠ <مثال مرجعي ٣٨-١

[الصيغة الكيميائية ١٠٥]



((3S\*, 4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester

تمت إضافة ٢-يودوكسي حمض بنزويك 2-Iodoxybenzoic acid (١٣١ مجم) إلى محلول

من ((3S\*, 4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl)carbamic acid benzyl ester (٩٦ مجم) في داي ميثيل سلفوكسيد (٢,٠ مل)، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب

محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل

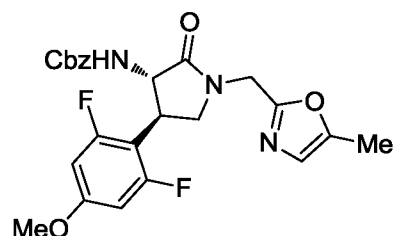
الطبقة العضوية بمحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة

المذيب للحصول على المركب الأصلي (٨٤ مجم).  
 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  2.02 (3H, s), 3.46-3.54 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.73 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.91 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.07 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.45 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.92 (2H, dd, J = 16.5, 12.2 Hz), 6.72 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.31 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.5 Hz).



حتمال مرجعي ٣٩-١<

[الصيغة الكيميائية ١٠٦]



{(S\*3, R\*4)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyloxazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

{(S\*3, 4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyloxazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyloxazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

تمت إضافة تري فينيل فوسفين Triphenylphosphine (٣٢٥ مجم) وتري إيثيل أمين (٨٦٠

ميكرو لتر) إلى محلول من ((S\*3, R\*4)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyloxazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

أوكسو-١-2-أوكسو-2-[(2-oxopropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

بنزيل إستر 2-oxo-1-[(2-oxopropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl} carbamic acid benzyl ester

ester (٧٦ مجم) في كربون تترا كلوريد carbon tetrachloride (٧,٨ مل) لإنتاج محلول

تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٨٠° لمدة ٣٠ دقيقة، تمت إضافة داي كلورو ميثان (٢

مل)، وتم تقليب محلول التفاعل عند ٨٠° لمدة ٤ ساعات. تمت إضافة محلول كربونات

هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام داي كلورو

ميثان. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات

صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة

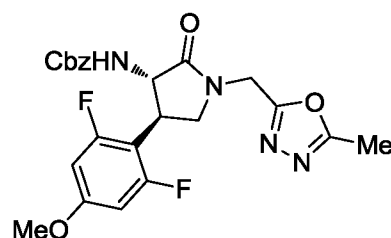
كروماتوجراف عمود هلام سيليك (كلوروفوم: ميثانول = ٩ : ١)، للحصول على المركب الأصلي

(١٥ مجم). ٢٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (3H, s), 3.58 (2H, brs), 3.77 (4H, s), 4.64 (2H, s), 4.75 (1H, dd, J = 10.4, 7.3 Hz), 5.02 (2H, d, J = 12.2 Hz), 5.22 (1H, brs), 6.45 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.67 (1H, s), 7.27–7.35 (5H, m).

٥ <مثال مرجعي ٣٩-٢>

[الصيغة الكيميائية ١٠٧]



{(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester ١٠

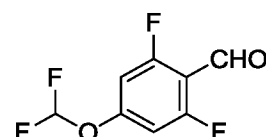
تمت إضافة تراي فينيل فوسفين (١٥١ مجم)، تراي إيثيل أمين (١٦٠ ميكرو لتر)، و ١، ١، ١، ٢، ٢، ٢-هكساكلورو إيثان 1,1,1,2,2,2-hexachloroethane (١٣٦ مجم) إلى محلول من {(3S\*,4R\*)-1-[(2-(2-acetyl hydrazinyl)-2-oxoethyl)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic acid benzyl ester (١١٣ مجم) في داي كلورو ميثان (١١،٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام داي كلورو ميثان. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم ٢٠

تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي (٦٩ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 (3H, s), 3.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 4.70 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.76 (2H, s), 5.01-5.10 (2H, m), 5.29 (1H, brs), 6.45 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.26-7.35 (5H, m).

حتمال مرجعي ٤٠-١<

[الصيغة الكيميائية ١٠٨]



١٠ ٤-داي (فلورو ميثوكسي)-٢، ٦-داي فلورو بنزالدهايد 4-(Difluoromethoxy)-2,6-difluorobenzaldehyde

تم تقليب محلول (محلول تفاعل) من ٢، ٦-داي فلورو-٤-هيدروكسي بنزالدهايد 2,6-difluoro-4-hydroxybenzaldehyde (١,٤١ جم)، كربونات بوتاسيوم (١,٤٨ جم)، وصوديوم كلورو داي فلورو أسيتات sodium chlorodifluoroacetate (٢,٧٣ جم) في خليط من N، N-داي ميثيل فورماميد (١٥,٨ مل) وماء (١,٨٤ مل) عند ١٠٠°م لمدة ١ ساعة ونصف.

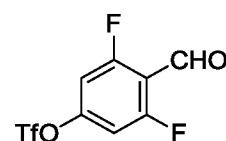
٢٠ تم تبريد محلول التفاعل بالتلج، تمت إضافة ماء (٤,١ مل) وحمض هيدروكلوريك مركز (٢,٨ مل)، وتم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت إضافة ٢ مول/لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي إلى محلول التفاعل تحت التبريد بالتلج لتعديل الرقم الهيدروجيني إلى ١٠، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت

تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٩٥ : ٥ متبوعًا ب٣ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت ذو لون بني فاتح (١,٦١ جم).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.63 (1H, t,  $J = 71.5$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 10.26 (1H, s)

٥ <مثال مرجعي ٤١-١>

[الصيغة الكيميائية ١٠٩]



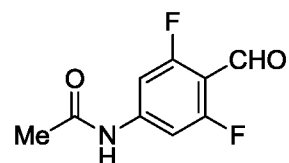
٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل تراي فلورو ميثان سلفانات 3,5-Difluoro-4-formylphenyl trifluoromethanesulfonate

١٠ تمت إضافة بيريدين (٠,٨ مل) وتراي فلورو ميثان سلفونيك أنهيدريد trifluoromethanesulfonic anhydride (١,١٨ مل) إلى محلول من ٢، ٦-داي فلورو-٤-هيدروكسي بنزألدهايد trifluoromethanesulfonic anhydride (١,٠٣ جم) في داي كلورو ميثان (٣٠ مل) تحت جو أرجون تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، تم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل المستخلص بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (١,٥ جم).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99–7.04 (2H, m), 10.32 (1H, s)

٢٠ <مثال مرجعي ٤٢-١>

[الصيغة الكيميائية ١١٠]



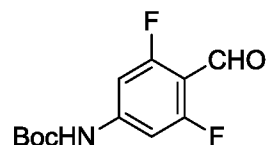
N-(3,5-Difluoro-4-formylphenyl)acetamide (٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل) أسيتاميد

تمت إضافة أسيتاميد Acetamide (٢٢٥ مجم)، تريس (داي إيثر) داي بالاديوم (٠) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (١١٦ مجم)، مركبات إكسانتفو xantphos (١٤٥ مجم)، وسيزيوم كربونات cesium carbonate (١,٢٤ جم) إلى محلول من ٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل تري فلورو ميثان سلفانات 3,5-difluoro-4-formylphenyl trifluoromethanesulfonate (٧٣٧ مجم) في تولين (١٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ١٠٠°م تحت جو أرجون لمدة ٥ ساعات. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت وتم غسلها بأسيتات إيثيل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤: ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي كـ pale yellow solid (٢٥٥ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.22 (3H, s), 7.24 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.44 (1H, brs), 10.23 (1H, s)

١٥ <مثال مرجعي ٤٢-٢>

[الصيغة الكيميائية ١١١]



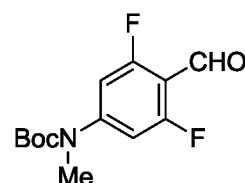
(3,5-Difluoro-4-formylphenyl)carbamate tert-butyl ester (٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل) حمض كرباميك t-بيوتيل إستر

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال مرجعي ١-٤٢ باستخدام t-بيوتيل كربامات tert-butyl carbamate بدلاً من أسيتاميد ككاشف للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (9H, s), 6.77 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 11.0 Hz), 10.20 (1H, s)

٥ <مثال مرجعي ١-٤٣

[الصيغة الكيميائية ١١٢]



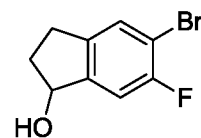
(٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل) (ميثيل) حمض كرباميك t-بيوتيل إستر (3,5-Difluoro-4-formylphenyl)(methyl)carbamic acid tert-butyl ester

١٠ تمت إضافة يودو ميثان Iodomethane (١١٠ ميكرو لتر) وهيدريد صوديوم (٥١ مجم، ٦٠٪ في زيت) إلى محلول من (٣، ٥-داي فلورو-٤-فورمايل فينيل) حمض كرباميك t-بيوتيل إستر (٢٢٠ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٤ مل) تحت التبريد لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (١٥٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (9H, s), 3.32 (3H, s), 7.05 (2H, d, J = 11.0 Hz), 10.25 (1H, s) ٢٠

<مثال مرجعي ١-٤٤

[الصيغة الكيميائية ١١٣]



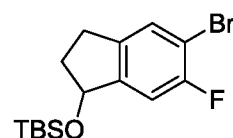
٥-برومو-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-١-أول 5-Bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

٥ تمت إضافة بوروهيدريد صوديوم (٥٦ مجم) إلى محلول من ٥-برومو-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-١-أول 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (٣١٠ مجم) في خليط من تتراهيدرو فيوران (٧ مل) وإيثانول (٧ مل) تحت جو أرجون تحت التبريد بالتجذع لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٢٩٠ مجم).

١٥ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 1.92-2.01 (1H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 5.19 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 6.7 Hz).

<١-٤٥ مثال مرجعي

[الصيغة الكيميائية ١١٤]



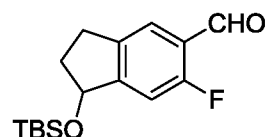
[٥-برومو-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-١-يل) أوكسي] (t-بيوتيل داي ميثيل سيلان  
[(5-Bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy](tert-butyl)dimethylsilane

تمت إضافة تراي إيثيل أمين (٠,٣٤ مل)، N، N-داي ميثيل-٤-أمينو بيريدين (٧,٤ مجم)، و t-بيوتيل داي ميثيل كلورو سيلان tert-butyl dimethyl chlorosilane (٢٧٤ مجم) إلى محلول من ٥-برومو-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-١-أول 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (٢٨٠ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٢,٤ مل) تحت جو أرجون، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٩: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٤١٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.14 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.89-1.98 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.1 Hz).

حتمال مرجعي ٤٦-١

[الصيغة الكيميائية ١١٥]



١-[t-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي]-٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو-١-إندين-٥-كربألدهايد  
1-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-indene-5-carbaldehyde

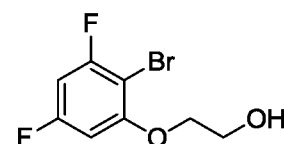


تم ببطء إضافة n-بيوتيل ليثيوم n-Butyllithium (٤,١٥ مل، ٢,٦٥ مول/لتر محلول هكسان) إلى محلول من [(٥-برومو-٦-فلورو-٢،٣-داي هيدرو-١H-إندين-١-يل) أوكسي] (t-بيوتيل) داي ميثيل سيلان (tert-[5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]oxy) butyl)dimethyl silane (٣,٤٥ جم) في تتراهيدرو فيوران (٥٠ مل) عند -٧٨° تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل لمدة ٤٠ دقيقة. بعد ذلك، تمت إضافة N، N-داي ميثيل فورماميد (١,٢٦ مل) إلى محلول التفاعل، وتم تقليب محلول التفاعل عند -٧٨° لمدة ١ ساعة. محلول كلوريد صوديوم مائي مشبع تمت إضافة إلى محلول التفاعل، وتم تقليب المحلول عند صفر م° لمدة ١ ساعة واستخلصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت أصفر (٢,٦٣ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.16 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.91-2.01 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.7, 7.9 Hz), 5.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 10.32 (1H, s)

حتمال مرجعي ٤٧-١<

[الصيغة الكيميائية ١١٦]



٢-(٢-برومو-٣،٥-داي فلورو فين أوكسي) إيثانول (2-Bromo-3,5-difluorophenoxy)ethanol

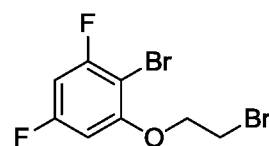
تمت إضافة إيثيلين جليكول Ethylene glycol (٢,٦٥ مل) و N-ميثيل-٢-بيروليدون N-methyl-2-pyrrolidone (٢ مل) إلى ٢-برومو-١،٣،٥-تراي فلورو بنزين 2-bromo-5-trifluorobenzene (٢ مل)

1,3,5-trifluorobenzene (٢,٠ جم) تحت جو أرجون، وبوتاسيوم t-بيوتوكسيد (١,٢٨ جم) تمت إضافة تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل تحت التسخين عند ٩٠° لمدة ٢ ساعة. محلول التفاعل تم تبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ماء، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٩: ١ متبوعًا ب ١: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت عديم اللون (١,٤٣ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-4.04 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.48-6.52 (1H, m), 6.55-6.61 (1H, m).

١٠ <مثال مرجعي ٤٨-١>

[الصيغة الكيميائية ١١٧]



٢-برومو-١-(٢-برومو إيثوكسي)-٣، ٥-داي فلورو بنزين 2-Bromo-1-(2-bromo-3,5-difluorophenoxy)ethanol

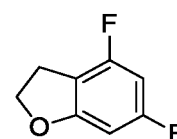
١٥ تمت إضافة كربون تترا بروميد Carbon tetrabromide (٦٠٦ مجم) وتراي فينيل فوسفين triphenyl phosphine (٥٧٥ مجم) إلى محلول من ٢-(٢-برومو-٣، ٥-داي فلورو فين أوكسي) إيثانول 2-(2-bromo-3,5-difluorophenoxy)ethanol (٣٧٠ مجم) في داي كلورو ميثان (٣,٧ مل) تحت جو أرجون تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، تمت إضافة أسيتات إيثيل، وتمت إزالة المادة الصلبة المترسبة بواسطة الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود

هلام سيليكاً (هكسان متبوعاً ب هكسان: أسيتات إيثيل = ٩ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٤٥٣ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.32 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.47 (1H, dt, J = 10.0, 2.3 Hz), 6.59 (1H, td, J = 8.4, 2.3 Hz)

٥ <مثال مرجعي ٤٩-١>

[الصيغة الكيميائية ١١٨]



[٥٩٠]

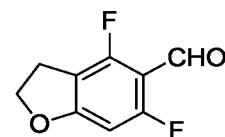
٤، ٦-داي فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران 4,6-Difluoro-2,3-dihydrobenzofuran

١٠ تمت إضافة n-بيوتيل ليثيوم n-Butyllithium (٠,٥٥ مل، ٢,٦٥ مول/ لتر محلول هكسان) إلى محلول من ٢-برومو-١-(٢-برومو إيثوكسي)-٣، ٥-داي فلورو بنزين 2-bromo-1-(2-bromoethoxy)-3,5-difluorobenzene (٤٤٠ مجم) في تتراهدرو فيوران (٥ مل) عند ٧٨°م تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل لمدة ٢ ساعة، وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبّع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على المركب الأصلي (٢٠٥ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.28-6.34 (2H, m)

٢٠ <مثال مرجعي ٥٠-١>

[الصيغة الكيميائية ١١٩]



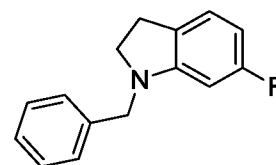
٤، ٦-داي فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-كاربألدهايد 4,6-Difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde

٥ تمت إضافة كلوريد أوكسي فسفور Phosphorus oxychloride (٧٧٨ ميكرو لتر) إلى محلول من ٤، ٦-داي فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران 4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran (٦٥٠ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide (٧١٠ ميكرو لتر) تحت جو أرجون، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ١٠٠م° لمدة ٢٠ ساعة. تم السماح لمحلول التفاعل أن يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وإضافته إلى ماء مثلج، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت ذو لون أصفر باهت (١٢١ مجم).

١٥  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 4.77 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 10.16 (1H, s)

<مثال مرجعي ٥١-١>

[الصيغة الكيميائية ١٢٠]



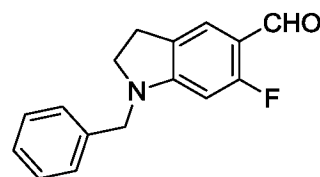
١-بنزيل-٦-فلورو إندولين 1-Benzyl-6-fluoroindoline

تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (٤,٤٥ جم) وبنزيل بروميد (٣,٨٣ مل) إلى محلول من ٦-فلورو إندولين (٤,٢ جم) في ميثانول (٣٨ مل)، لإنتاج محلول تفاعل. تم تسخين محلول التفاعل حتى الارتجاع لمدة ٣ ساعات. تم السماح لمحلول التفاعل أن يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وتمت إزالة المادة غير القابلة للذوبان بواسطة الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ١ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت ذو لون بني باهت (٦,١٤ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.92 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.38 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.23 (2H, s), 6.18 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 6.27–6.32 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.25–7.34 (5H, m)

١٠ <مثال مرجعي ٥٢-١>

[الصيغة الكيميائية ١٢١]



١-بنزيل-٦-فلورو إندولين-٥-كاربالدهايد 1-Benzyl-6-fluoroindoline-5-carbaldehyde

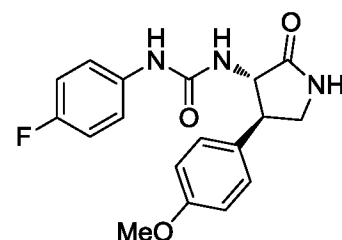
١٥ تمت إضافة كلوريد أوكسي فسفور Phosphorus oxychloride (٥١٨ ميكرو لتر) إلى محلول من ١-بنزيل-٦-فلورو إندولين 1-benzyl-6-fluoroindoline (١,٠ جم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٤,٩ مل) تحت التبريد بالثلج، لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ١٠٠°م لمدة ٢ ساعة. تم السماح لمحلول التفاعل أن يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وإضافته إلى ماء مثلج. تمت إضافة ٢ مول/لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي إلى الماء المثلج لتعديل الرقم الهيدروجيني إلى ١٠، وتم استخلاص الخليط باستخدام كلوروفوم. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٨ : ١)

متبوعًا بـ ٢: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة زيت ذو لون أصفر باهت (١,٠٧ جم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.02 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.61 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.39 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.25–7.38 (5H, m), 7.48–7.49 (1H, m), 10.02 (1H, s) ٥

<مثال ١-١>

[الصيغة الكيميائية ١٢٢]



(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٤-(R\*٤, S\*٣)]-٣-٢-أوكسو بيروليدين-

٣-يل [يوريا -٣-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ١٠

2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

تمت إضافة تري إيثيل أمين (١٣١ ميكرو لتر) وداي فينيل فسفوريل أزيد

diphenylphosphoryl azide (١٧١ ميكرو لتر) إلى محلول من (-)-٤-(R\*٤, S\*٣)-٤-

(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيل (-)-٤-(3S\*,4R\*)-٣-

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (١٧٠ مجم) في تولين (٣,٦ ١٥

مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة

١ ساعة. تم رفع درجة الحرارة إلى ٩٠°م وتم تقليب محلول التفاعل لمدة ١ ساعة. بعد ذلك، تمت

إضافة ٤-فلورو أنيلين 4-fluoroaniline (١٤٠ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، وتم تقليب

محلول التفاعل عند ١٢٠°م لمدة ٣ ساعات. محلول التفاعل تم تبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت

إضافة ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل ٢٠

الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت

إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليكيا (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١، أسيتات إيثيل، وأسيتات إيثيل: ميثانول = ١٠ : ١ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٤ مجم).

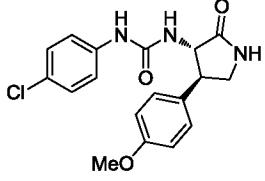
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11-3.17 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.45 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.35 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.53 (1H, s).  
MS (ESI+) m/z: 344 (MH<sup>+</sup>).

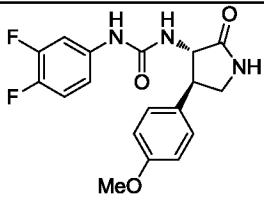
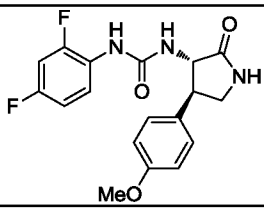
[α]<sub>D</sub>28 = -156 (c 0.10, EtOH)

١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام حمض كربوكسيلي وأمين عطري المناظرة للحصول على الأمثلة التالية ٢-١ إلى ١-٨٧.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٤٧ إلى ٧٥.

[جدول ٤٧]

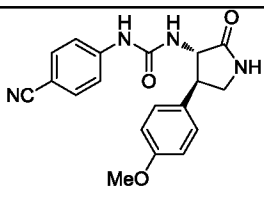
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                           | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-١      |  | (-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(٣S*, ٤R*)-٤-(4-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] ١-يوريا (4-كلوروفينيل)-3-[(3S*,4R*)-4-(4- | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 |

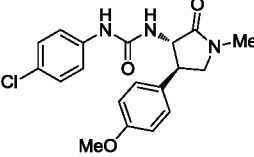
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                              |                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>28 = -130 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                        | <p>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p>                                    |                                                                                      |            |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13-3.20 (1H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.76 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 362 (MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>28 = -149 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(3,4-difluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |    | <p>٣-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.17 (1H, t, J</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>(-)-1-(3,4-difluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٤-١</p> |

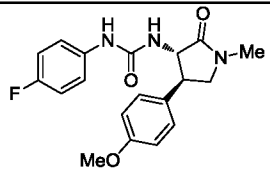


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>= 9.1 Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.47 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.94-8.01 (1H, m), 8.28 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 362 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -126 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>-ε-(R*ε, S*٣)]</p> <p>-٤-ميثوكسي فينيل)</p> <p>-٢-أوكسو بيروليدين</p> <p>-٣-يل [يوريا -1-(-)</p> <p>(2,4-difluorophenyl)-</p> <p>3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

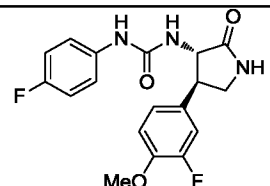
[جدول ٤٨]

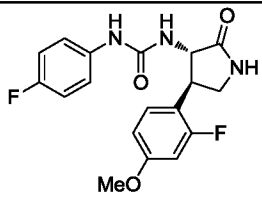
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                   | P.D.                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-١      |  | <p>(-)-١-٤-سيانو فينيل)-٣-(S*٣),</p> <p>-ε-(R*ε-٤)</p> <p>-٢-ميثوكسي فينيل)</p> <p>-٣-أوكسو بيروليدين</p> <p>-يل [يوريا -1-(-) 4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.14-3.21 (1H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.48 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.53 (2H, dd, J =</p> |

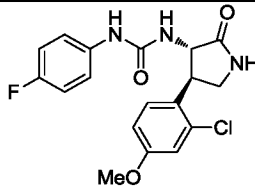
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>7.0, 2.1 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.93 (1H, s), 9.09 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 351 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -166 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                                  |                                                                                    |            |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 374 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26= -170 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> <p>(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٦-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 2.79 (3H, s), 3.28 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.71 (3H, s), 4.47 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 8.58 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 358(MH<sup>+</sup>).</p> | <p>١-(٤-فلورو فينيل)-<br/>-٣-[(R*٤, S*٣)]-<br/>٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-١-ميثيل-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل] يوريا 4-<br/>fluorophenyl)-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>1-methyl-2-<br/>oxopyrrolidin-3-<br/>yl]urea</p> |  | <p>٧-١</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|

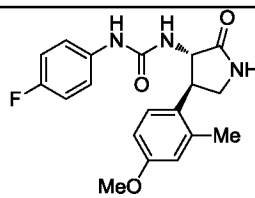
[جدول ٤٩]

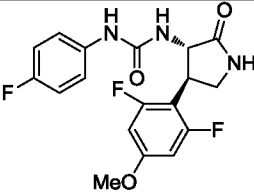
| P.D.                                                                                                                                                                                                                                      | الاسم الكيميائي                                                                                                                                   | البنية                                                                               | مثال رقم   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.13-3.20 (1H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.47 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.58 (1H, s).</p> | <p>(-)-١-[(S*٣)],<br/>٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل]-٣-<br/>(٤-فلورو فينيل) يوريا<br/>1-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(3-fluoro-4-</p> |  | <p>٨-١</p> |

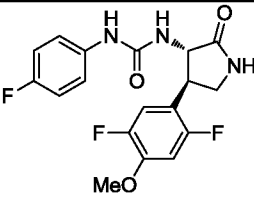
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| MS (ESI+) m/z: 362<br>(MH+).<br>[α]D28= -130 (c 0.10,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]-3-(4-<br>fluorophenyl)urea                                                                                                                                                          |                                                                                    |     |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 3.17 (1H, t, J<br>= 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J =<br>8.9 Hz), 3.68 (1H, q, J =<br>9.8 Hz), 3.73 (3H, s), 4.56<br>(1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz),<br>6.41 (1H, d, J = 8.6 Hz),<br>6.74-6.80 (2H, m), 7.00-<br>7.05 (2H, m), 7.32-7.37<br>(2H, m), 7.45 (1H, t, J =<br>8.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.59<br>(1H, s).<br><br>MS (ESI+) m/z: 362<br>(MH+).<br>[α]D28= -99 (c 0.10,<br>EtOH) | ،S*٣)]-١-(-)<br>٤-(R*٤)-٤-فلورو<br>٤-ميثوكسي<br>فينيل)-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-يل-٣-<br>٤-فلورو فينيل يوريا<br>(-)-1-<br>[(3S*,4R*)-4-<br>(2-fluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]-3-(4-<br>fluorophenyl)urea |  | ٩-١ |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.07 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.50 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.57 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 378 (MH<sup>+</sup>).</p> | <p>١- (R*٤, S*٣)-<br/>٤- (٢-كلورو<br/>ميثوكسي فينيل)-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل- [٣- (٤-فلورو<br/>فينيل) يوريا<br/>1- [(3S*,4R*)-4-<br/>(2-chloro—4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea</p> |  | <p>١٠-١</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

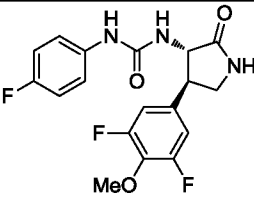
[جدول ٥٠]

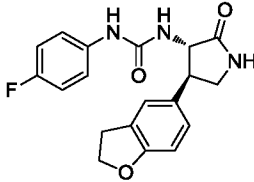
| P.D.                                                                                                                                                                                                                  | الاسم الكيميائي                                                                                                                           | البنية                                                                               | مثال رقم    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 2.27 (3H, s), 3.05 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.46 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 9.8, 8.4 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 6.37</p> | <p>(-)-١- (٤-فلورو<br/>فينيل)-٣- (S*٣),<br/>٤- (R*٤)<br/>ميثوكسي — ٢-ميثيل<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل [يوريا<br/>(-)-1-(4-</p> |  | <p>١١-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.71<br/>(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.75<br/>(1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz),<br/>7.00–7.04 (2H, m), 7.32–<br/>7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d,<br/>J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, s),<br/>8.51 (1H, s).<br/><br/>MS (ESI+) m/z: 358<br/>(MH+).<br/><br/>[α]<sub>D</sub>23= -187 (c 0.35,<br/>EtOH)</p>                                                                      | <p>fluorophenyl)-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(4-methoxy-2-<br/>methylphenyl)-2-<br/>oxopyrrolidin-3-<br/>yl]urea</p>                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27–3.33<br/>(1H, m), 3.44 (1H, t, J =<br/>9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79<br/>(1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56<br/>(1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz),<br/>6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz),<br/>6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz),<br/>6.98–7.04 (2H, m), 7.30–<br/>7.34 (2H, m), 8.05 (1H, s),<br/>8.66 (1H, s).<br/><br/>MS (ESI+) m/z: 380<br/>(MH+).</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea<br/><br/>٤-فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>(٤-فلورو فينيل) يوريا<br/>(-)-1-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea</p> |  | <p>١٢-١</p> |

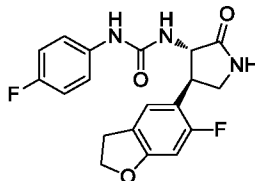
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [α] <sub>D</sub> 28= -156 (c 0.10, EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.72 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.6, 8.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.10 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.6, 8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 8.62 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -123 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ١٣-١ |

[جدول ٥١]

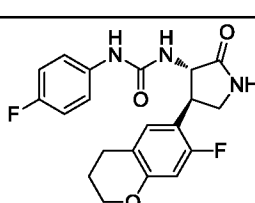
| P.D.                                                                                                        | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                             | البنية                                                                               | مثال رقم |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13-3.19 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.49 (1H,</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ١٤-١     |

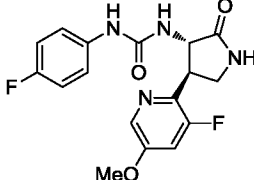
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                      |                                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.61 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -111 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                    | <p>بیرولیدین-۳-یل-۳- (۴-فلورو فینیل) یوریا</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.10-3.18 (3H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 4.40-4.49 (3H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.33-7.37 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.55 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 356 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -130 (c 0.10,</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                                  |  | <p>۱۵-۱</p> |

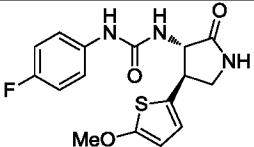


| EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.09-3.18 (3H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.67 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.50- 4.57 (3H, m), 6.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 7.93 (1H, s), 8.60 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 374 (MH+).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>28= -152 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ١٦-١ |

[جدول ٥٢]

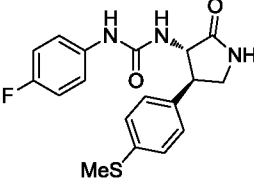
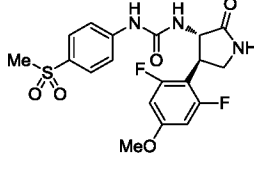
| P.D.                                                                                                                                                                           | الاسم الكيميائي                                                                                              | البنية                                                                               | مثال رقم |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.84-1.90 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.64 (1H, q, J = 9.8</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ١٧-١     |

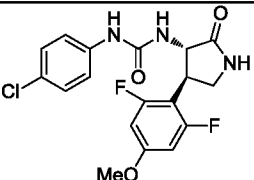
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.54 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.00–7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33–7.37 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.58 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 388 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -220 (c 0.10, EtOH)</p>                   | <p>[(3S*,4R*)-4-(7-fluorochroman-6-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |                                                                                      |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.38 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.47 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.29–7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.20 (1H, d,</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-</p>           |  | <p>١٨-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |                                                                                    |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 363 (MH+).</p> <p>[α]D28= -142 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                                               |                                                                                    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.18 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.60 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.64 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 350 (MH+).</p> <p>[α]D28= -129 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>١٩-١</p> |

[جدول ٥٣]

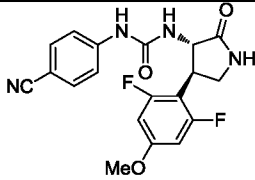
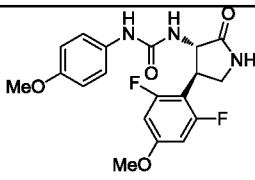
| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

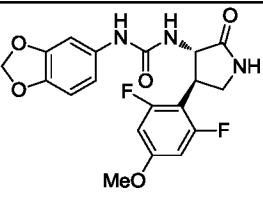
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                               |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 2.49 (3H, s), 3.20-3.27 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.42 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.61 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 360 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -544</math> (c 0.26, DMSO)</p> | <p>(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                   |    | <p>٢٠-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.10 (3H, s), 3.29-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.70-6.78 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, s), 9.25 (1H, s).</p>                                                                          | <p>(-)-1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٢١-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                |                                                                                    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| MS (ESI+) m/z: 440<br>(MH+).<br>[α]D27 = -138 (c 0.10,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                       | methylsulfonylphenyl)urea                                                                      |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 4.56 (1H, t, J = 9.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.79 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 396 (MH+).<br>[α]D27 = -195 (c 0.10, EtOH) | (-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea |  | ٢٢-١ |

[جدول ٥٤]

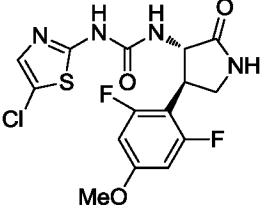
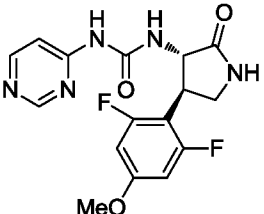
| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                        |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.26-3.33 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s). 3.78-3.86 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, s), 9.24 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 387(MH+). <math>[\alpha]_{D26} = -163</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>   |    | <p>٢٣-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.29 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.70-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71-6.79 (4H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.40 (1H, s).</p>                                                       | <p>(-)-1-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٢٤-١</p> |

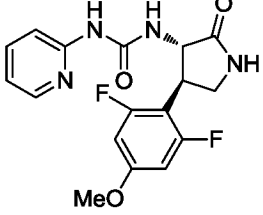
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| MS (ESI+) m/z: 392<br>(MH+).<br>[α]D28 = -168 (c 0.29,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | methoxyphenyl)ur<br>ea                                                                                                           |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 3.29 (1H, t, J<br>= 8.6 Hz), 3.43 (1H, t, J =<br>8.9 Hz), 3.72–3.82 (1H,<br>m), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H,<br>dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.90<br>(2H, s), 6.37 (1H, d, J =<br>7.9 Hz), 6.64 (1H, dd, J =<br>8.3, 2.1 Hz), 6.70–6.76<br>(3H, m), 7.06 (1H, d, J =<br>2.1 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50<br>(1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 406<br>(MH+).<br>[α]D28 = -150 (c 0.30,<br>EtOH) | (-)-1-(benzo[d][1,3]diox<br>ol-5-yl)-3-<br>[(3S*,4R*)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]urea |  | ٢٥-١ |

[جدول ٥٥]

| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

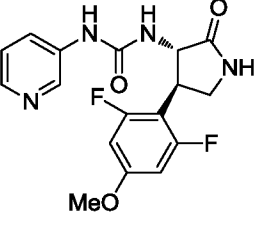
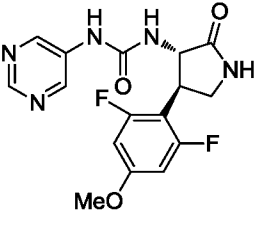
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.28-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 9.8, 6.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.31 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.9 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -88</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(5-كلورو-٢-ثيازول-٢-يل)-٤-(R*)-٤-(S*)-٢-داي فلورو-٢-ميثوكسي فينيل-٢-أوكسو بيروليدين-3-يل [يوريا 5-1-(-)-chlorothiazol-2-yl)-3-yl)-4-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |    | <p>٢٦-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.27-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70 (1H, s), 9.68</p>                                                                   | <p>(-)-1-(4-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-3-يل [يوريا 3-1-(-)-pyrimidin-4-yl)-4-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-</p>                                                                    |  | <p>٢٧-١</p> |

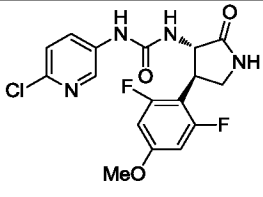


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                              |                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, brs).<br/>MS (ESI+) m/z: 364<br/>(MH+).<br/>[α]D29 = -180 (c 0.10,<br/>DMSO)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>3-yl]-3-<br/>(pyrimidin-4-<br/>yl)urea</p>                                                                                |                                                                                    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d6) δ 3.27-3.30<br/>(1H, m), 3.40-3.47 (1H,<br/>m), 3.75 (3H, s), 3.79-<br/>3.88 (1H, m), 4.58-4.63<br/>(1H, m), 6.73 (2H, d, J =<br/>10.4 Hz), 6.90-6.93 (1H,<br/>m), 7.28 (1H, d, J = 8.0<br/>Hz), 7.62-7.67 (1H, m),<br/>8.10 (1H, m), 8.14-8.16<br/>(1H, m), 8.37-8.43 (1H,<br/>m), 9.22 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 363<br/>(MH+).<br/>[α]D27 = -188 (c 0.10,<br/>EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(pyridin-<br/>2-yl)urea</p> |  | <p>٢٨-١</p> |

[جدول ٥٦]

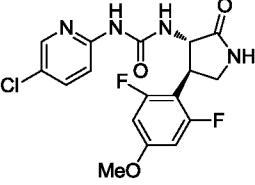
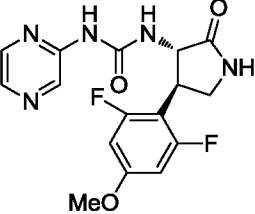
| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

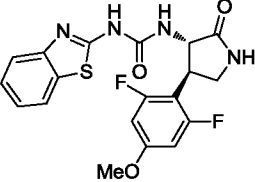
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.28-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 363 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -168</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)urea</p> <p>(R*4)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)urea</p> |    | <p>٢٩-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.28-3.50 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.71 (1H, s),</p>                                                                                                                                                                                                                             | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)urea</p> <p>(R*4)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)urea</p> |  | <p>٣٠-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 8.78 (2H, s), 9.11 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 364<br>(MH+).<br>[α]D28 = -139 (c 0.10,<br>DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                    | (2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]-3-(<br>pyrimidin-5-yl)urea                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.28-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.83 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.70-6.79 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.07 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 397 (MH+).<br>[α]D27 = -152 (c 0.10, EtOH) | (-)-1-(6-chloro-3-pyridyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br>بيروليدين-3-يل-(-)-٦-كلورو-بيروليدين-3-يل-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br>ميثوكسي فينيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل-(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea |  | ٣١-١ |

[جدول ٥٧]

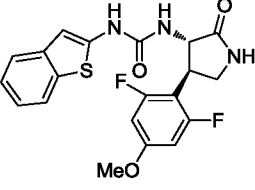
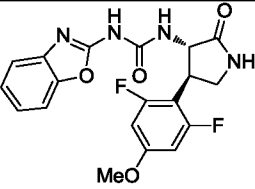
| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

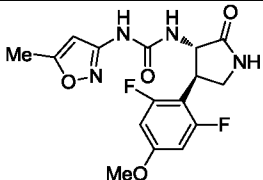
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |                                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.29-3.35 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.35 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 397 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -180</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |    | <p>٣٢-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.36-3.30 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.16-8.22 (2H, m), 8.79 (1H, s), 9.51</p>                                                                                                                | <p>(-)-1-(3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                       |  | <p>٣٣-١</p> |

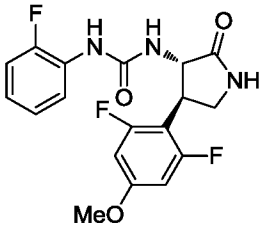
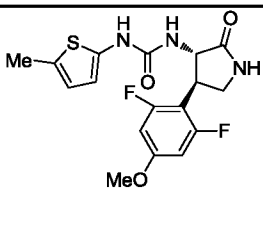
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 364<br/>(MH+).<br/>[α]D28 = -178 (c 0.10,<br/>DMSO)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(pyrazin-<br/>2-yl)urea</p>                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d6) δ 3.29-3.36<br/>(1H, m), 3.48 (1H, t, J =<br/>8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.89<br/>(1H, q, J = 9.2, Hz), 4.60<br/>(1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz),<br/>6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz),<br/>7.06-7.23 (2H, m), 7.30-<br/>7.37 (1H, m), 7.54-7.62<br/>(1H, m), 7.83 (1H, d, J =<br/>6.7 Hz), 8.14 (1H, s), 11.0<br/>(1H, brs).<br/>MS (ESI+) m/z: 419<br/>(MH+).<br/>[α]D28 = -164 (c 0.10,<br/>DMSO)</p> | <p>[d] ١-(-) (بنزو<br/>ثيازول-٢-يل)-٣-<br/>-٤-(R*٤ ، S*٣)]<br/>-٤-٦-داي فلورو-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل] يوريا 1-(-)<br/>(benzo[d]thiazol-<br/>2-yl)-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p> |  | <p>٣٤-١</p> |

[جدول ٥٨]

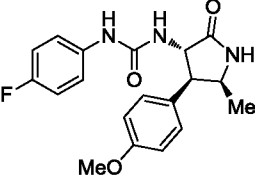
| P.D. | الاسم الكيميائي | البنية | مثال رقم |
|------|-----------------|--------|----------|
|------|-----------------|--------|----------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                              |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.27-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.86 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.66 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 10.1 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 418 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -74</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |    | <p>٣٥-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.32-3.38 (1H, m), 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.97 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 9.8, 8.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz),</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٣٦-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>7.17-7.30 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 11.14 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 403 (MH+).</p> <p>[α]D28 = -158 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                 | <p>(benzo[d]oxazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.29 (3H, s), 3.27-3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.70-6.81 (3H, m), 8.09 (1H, s), 9.44 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 367 (MH+).</p> <p>[α]D27 = -154 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(S*3)]-1-(-)<br/>         ٤-(R*4)-٤-٢، ٦-داي<br/>         فلورو-٤-ميثوكسي<br/>         فينيل)-٢-أوكسو<br/>         بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>         ٥-ميثيل<br/>         أيزوكسازول-٣-يل<br/>         يوريا<br/>         1-(-)<br/>         [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(5-methylisoxazol-3-yl)urea</p> |  | <p>٣٧-١</p> |

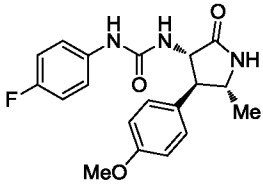
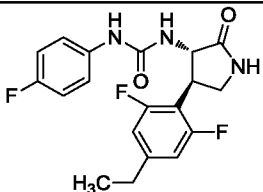
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٣٨-١     |    | (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-fluorophenyl)urea        | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.29-3.35 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.67-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -152</math> (c 0.10, EtOH)</p> |
| ٣٩-١     |  | (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-methyl-5-thiophenyl)urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.25 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.53 (1H, dd, J = 9.2, 8.0 Hz), 6.17 (1H, d, J =</p>                                                                                                                                                                                                                   |

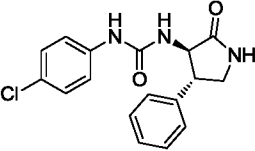


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                        |                                                                                     |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>3.2 Hz), 6.38 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.3 Hz), 8.03 (1H, s), 9.42 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 382 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D27</sub> = -162 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(5-methylthiophen-2-yl)urea</p> |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.68 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.64-3.71 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 358 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D25</sub> = -149 (c 0.22,</p> | <p>(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٣S*, ٤R*, ٥S*)-٤-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٤٠-١</p> |

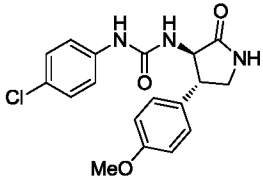
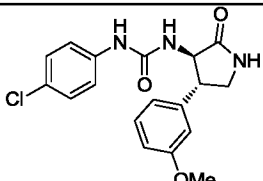
|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| EtOH). |  |  |  |
|--------|--|--|--|

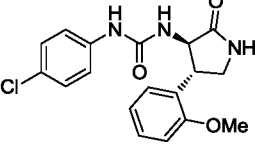
[جدول ٦٠]

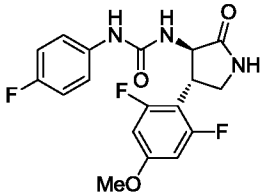
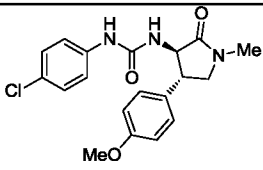
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                    | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٤١-١     |    | (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٣*٤، ٤*٥، ٤*٦)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.04 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 358 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D25} = -108</math> (c 0.39, EtOH).</p> |
| ٤٢-١     |  | (-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٣*٤، ٤*٥، ٤*٦)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.29-3.36 (1H,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

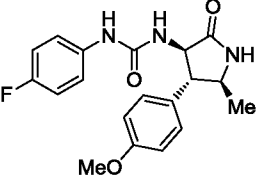
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |                                                                                     |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.68 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 378 (MH+).</p>                                                   | <p>يل-3-(٤-فلورو فينيل) يوريا 1- [(3S*,4R*)-4-(4-ethyl-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.17-3.23 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 11.2, 8.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.36-7.39 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.70 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 330 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 = +122 (c 0.35, DMSO)</p> | <p>(+)-1-(٤-كلورو فينيل)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                |  | <p>٤٣-١</p> |

[جدول ٦١]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٤٤-١     |    | (+)-١-(٤-كلورو<br>فينيل)-٣-[(R*٣),<br>٤-(S*٤)-<br>ميثوكسي فينيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل] يوريا (4-<br>chlorophenyl)-3-<br>[(3R*,4S*)-4-<br>(4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D25} = +146</math> (c 0.30, EtOH)</p> |
| ٤٥-١     |  | (+)-١-(٤-كلورو<br>فينيل)-٣-[(R*٣),<br>٤-(S*٤)-<br>ميثوكسي فينيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل] يوريا (4-<br>chlorophenyl)-3-<br>[(3R*,4S*)-4-                                                            | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.16-3.23 (1H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.52 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H,</p>                                                                                                                                                                  |

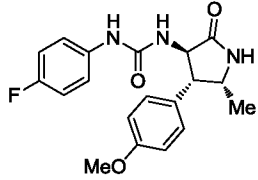
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>s), 7.20–7.24 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s), 8.68 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>25 = +115 (c 0.35, DMSO)</p>                                                                                                                                                                                                                   | <p>(3-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                                                             |                                                                                    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.09 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.40–3.50 (1H, m), 3.69–3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88–6.93 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20–7.24 (3H, m), 7.34–7.39 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.66 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>25 = +110 (c 0.35, EtOH)</p> | <p>(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br/>ميثوكسي فينيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل [يوريا-4-1-(+)]<br/>chlorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٤٦-١</p> |

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٤٧-١     |    | <p>(+)-1-(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl-3-(4-fluorophenyl)urea</p> <p>فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-3-(4-فلورو فينيل) يوريا</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D28} +175</math> (c 0.10, EtOH)</p> |
| ٤٨-١     |  | <p>(+)-1-(3R*,4S*)-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl-3-(4-chlorophenyl)urea</p> <p>ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-3-(4-كلورو فينيل) يوريا</p>                      | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J =</p>                                                                                                                                                      |

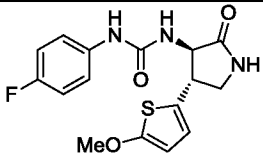
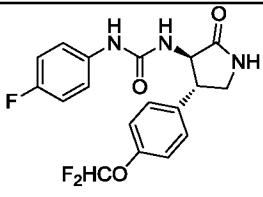
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 374 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 = +162 (c 0.31, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                   | <p>[(3R*,4S*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                         |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 358 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 +116 (c 0.38,</p> | <p>(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R*)، -٤-(S*)، -٤-(S*) ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا</p> <p>(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R*,4S*,5S*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٤٩-١</p> |

|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| EtOH). |  |  |  |
|--------|--|--|--|

[جدول ٦٣]

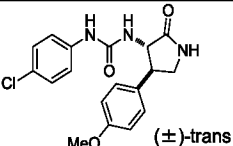
| مثال رقم | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥٠-١     |  | <p>(+)-١-(٤-فلورو<br/>فينيل)-٣-(R*٣)،<br/>-٤-(R*٥، S*٤)<br/>ميثوكسي فينيل)-٥-<br/>ميثيل-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل] يوريا<br/>(+)-1-(4-<br/>fluorophenyl)-3-<br/>[(3R*,4S*,5R*)-<br/>4-(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>5-methyl-2-<br/>oxopyrrolidin-3-<br/>yl]urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d6 ) <math>\delta</math> 0.68 (3H, d,<br/>J = 6.7 Hz), 3.64-3.71<br/>(1H, m), 3.71 (3H, s),<br/>3.74-3.80 (1H, m), 4.79<br/>(1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz),<br/>6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz),<br/>6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz),<br/>7.01-7.06 (2H, m), 7.25<br/>(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-<br/>7.39 (2H, m), 8.05 (1H, s),<br/>8.51 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 358<br/>(MH+).<br/>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>25 +167 (c 0.45,<br/>EtOH).</p> |

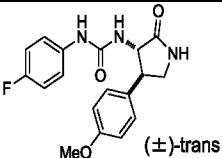
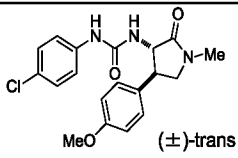


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                      |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.18 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.60 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.64 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 350 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D25</sub> = +122 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-methoxythiophen-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>           |    | <p>٥١-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.17-3.22 (1H, m), 3.47-3.57 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.00-7.37 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.44</p>                                                                                                                                                                                             | <p>(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(difluoromethoxy)thiophen-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٥٢-١</p> |

|                                                                                                                              |                                                                               |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.57 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).</p> <p>[α]D23 = +107 (c 0.35, EtOH)</p> | <p>(difluoromethoxy) phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|

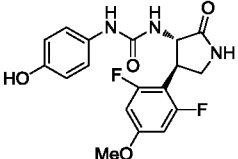
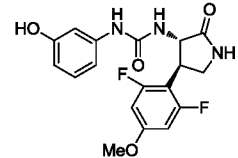
[جدول ٦٤]

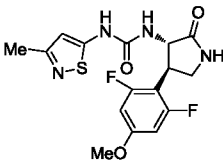
| مثال رقم | البنية                                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥٣-١     |  <p>(±)-trans</p> | <p>(±)-ترانس-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا (±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.11-3.17 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.45 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.35 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 344 (MH+).</p>         | <p>(±)-ترانس-١-٤-فلورو فينيل-٣-٤-ميثوكسي فينيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا (±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                  |    | <p>٥٤-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).</p> | <p>(±)-ترانس-١-٤-كلورو فينيل-٣-٤-ميثوكسي فينيل-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا (±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٥٥-١</p> |

|                              |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|
| MS (ESI+) m/z: 374<br>(MH+). |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|

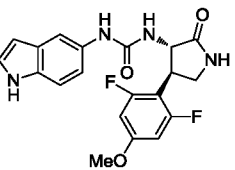
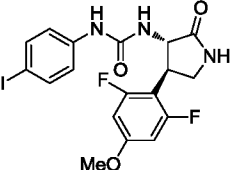
[جدول ٦٥]

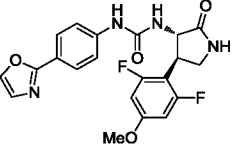
| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥٦-١      |    | <p>١-[٣-(٤-هيدروكسي فينيل) يوريا<br/>٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-٤-<br/>٤-ميثوكسي فينيل)-٤-<br/>٢-داي فلورو-<br/>١-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.26-3.31 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.72-3.79 (4H, m), 4.64 (1H, dd, J = 10.3, 7.8 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.92 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 378 (MH+).</p>                                 |
| ٥٧-١      |  | <p>١-[٣-(٤-هيدروكسي فينيل) يوريا<br/>٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-٤-<br/>٤-ميثوكسي فينيل)-٤-<br/>٢-داي فلورو-<br/>١-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.27-3.32 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.72-3.80 (4H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.92 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 378 (MH+).</p> |

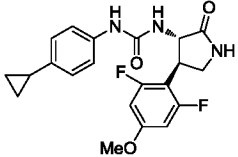
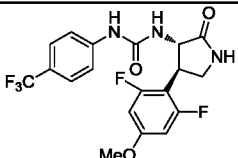
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                |                                                                                     |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>= 8.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.9 Hz), 6.91–6.96 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.16 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 378 (MH+).</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxyphenyl)urea</p>                            |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.21 (3H, s), 3.27–3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 9.6, 8.6 Hz), 6.46 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 10.5 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 383 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26 = -264 (c 0.03, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-methylisothiazol-5-yl)urea</p> |  | <p>٥٨-١</p> |

[جدول ٦٦]

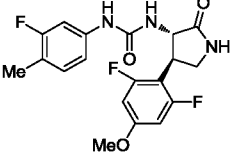
| مثال رقم. | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|-----------|--------|-----------------|------|
|-----------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                      |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.27 (1H, brs), 6.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71-6.77 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.9 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 401 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[α]<sub>D27</sub> = -156 (c 0.11, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(1H-indol-5-yl)urea</p> |    | <p>٥٩-١</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11, 8.6 Hz),</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>1-[(R*4, S*3)]-1-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(1H-indol-5-yl)urea</p> |  | <p>٦٠-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>6.53-6.65 (1H, m), 6.79-6.77 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.79-8.88 (1H, m).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 488 (MH+).</p>                                                                                                                                                                                                                                              | <p>1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-iodophenyl)urea</p>                                                                                                                                                                       |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 6.64 (1H, brs), 6.71-6.78 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.02 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 429 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = -166 (c 0.15, EtOH)</p> | <p>(S*٣)]-١-(-)<br/>-٦ ، (٢)-٤-(R*٤<br/>داي فلورو -٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-[-٤-<br/>(أوكسازول-٢-يل)<br/>فينيل] يوريا -1-(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(oxazol-2-yl)phenyl]urea</p> |  | <p>٦١-١</p> |

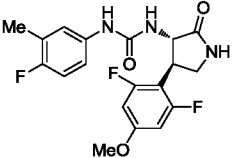
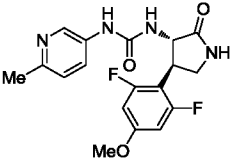
| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٦٢-١      |    | <p>(-)-١-(٤-سيكلو<br/>بروبيل فينيل)-٣-<br/>[٣*(S), ٤*(R)-٤-<br/>(٢, ٦-داي فلورو<br/>—٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل] يوريا<br/>(-)-1-(4-<br/>cyclopropylphenyl<br/>)-3-[(3S*,4R*)-<br/>4-(2,6-<br/>difluoro—4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d6) <math>\delta</math> 0.52-0.56<br/>(2H, m), 0.81-0.87 (2H,<br/>m), 1.76-1.82 (1H, m),<br/>3.29 (1H, t, J = 9.2 Hz),<br/>3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz),<br/>3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J<br/>= 9.2 Hz), 4.55 (1H, dd, J<br/>= 10.4, 8.6 Hz), 6.39 (1H,<br/>d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.76<br/>(2H, m), 6.89 (2H, d, J =<br/>8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J =<br/>8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50<br/>(1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 402<br/>(MH+).<br/>[<math>\alpha</math>]D25= -157 (c 0.14,<br/>EtOH)</p> |
| ٦٣-١      |  | <p>(-)-١-(٣*(S),<br/>[٣*(S), ٤*(R)-٤-<br/>(٢, ٦-داي فلورو<br/>—٤-ميثوكسي<br/>بيروليدين-٣-يل] يوريا<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>[٣*(S), ٤*(R)-٤-<br/>(٢, ٦-داي فلورو<br/>—٤-ميثوكسي<br/>بيروليدين-٣-يل] يوريا</p>                                                                            | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.29-3.35<br/>(1H, m), 3.47 (1H, t, J =<br/>9.2 Hz), 3.76 (3H, s),<br/>3.80-3.88 (1H, m), 4.60</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

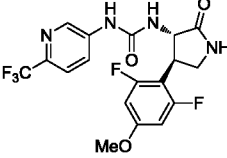


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz),<br/>6.65 (1H, d, J = 7.9 Hz),<br/>6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz),<br/>7.50-7.55 (4H, m), 8.09<br/>(1H, s), 9.11 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 430<br/>(MH+).<br/>[α]D26 = -95 (c 0.13,<br/>EtOH)</p>                                                                                                                                                                                             | <p>يل-3-[-4-(تراي<br/>فلورو ميثيل) فينيل]<br/>يوربا -1-(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-[4-<br/>(trifluoromethyl)p<br/>henyl]urea</p>                                                                                            |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO- d6) δ 2.10 (3H, s),<br/>3.25-3.35 (1H, m), 3.41-<br/>3.47 (1H, m), 3.75 (3H, s),<br/>3.77-3.83 (1H, m), 4.55<br/>(1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz),<br/>6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz),<br/>6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz),<br/>6.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.1<br/>Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.9<br/>Hz), 7.28 (1H, dd, J =<br/>12.5, 2.1 Hz), 8.05 (1H,<br/>s), 8.77 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 394<br/>(MH+).</p> | <p>،S*٣]-١-(-)<br/>-٦ ،٢)-٤-(R*٤<br/>داي فلورو -٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل-3-[-3-(فلورو-٤-<br/>ميثيل فينيل) يوربا -<br/>)-1-[(3S*,4R*)-<br/>4-(2,6-<br/>difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(3-<br/>fluoro-4-<br/>methylphenyl)ure</p> |  | <p>٦٤-١</p> |

|                             |   |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|
| [α]D25= -125 (c 0.13, EtOH) | a |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|

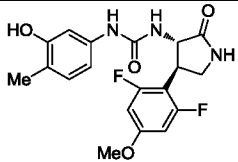
[جدول ٦٨]

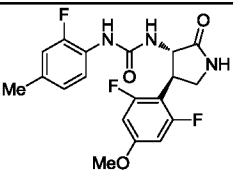
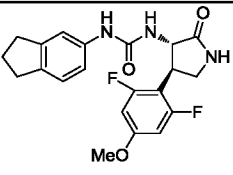
| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٦٥-١      |    | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluoro-3-methylphenyl)urea</p> <p>داي فلورو -٤- (٢)-٤- (R*٤) -٦</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.14 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.57 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 394 (MH+).</p> <p>[α]D26 = -151 (c 0.14, EtOH)</p> |
| ٦٦-١      |  | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-methylphenyl)urea</p> <p>داي فلورو -٤- (٢)-٤- (R*٤) -٦</p>          | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.34 (3H, s), 3.25-3.34 (1H, m), 3.44</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 377 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>24= -168 (c 0.22, EtOH)</p> | <p>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(٦-ميثيل<br/>بيريدين-٣-يل) يوريا<br/>-1-(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(6-<br/>methylpyridin-3-<br/>yl)urea</p> |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.35 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81-3.90 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.62 (1H, d,</p>                                                                              | <p>،S*٣)]-١-(-)<br/>-٦، ٢)-٤-(R*٤<br/>داي فلورو — ٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(٦-تراي<br/>فلورو ميثيل) بيريدين-<br/>٣-يل] يوريا -1-(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-</p>    |  | <p>٦٧-١</p> |

|                                                                                                       |                                                                      |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>J = 2.4 Hz), 9.36 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 431 (MH+).</p> <p>[α]D24= -236 (c 0.20, EtOH)</p> | <p>2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]urea</p> |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|--|

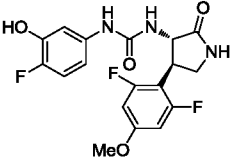
[جدول ٦٩]

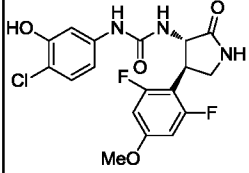
| مثال رقم. | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                                | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٦٨-١      |  | <p>،S*٣)]-١-(-)</p> <p>-٦ ،٢)-٤-(R*٤</p> <p>داي فلورو —٤</p> <p>ميثوكسي فينيل)-٢</p> <p>أوكسو بيروليدين-٣</p> <p>يل]-٣-٣-(-٣)</p> <p>هيدروكسي-٤-ميثيل</p> <p>فينيل) يوريا -1-(-)</p> <p>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro—4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.98 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.08 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 392 (MH+).</p> <p>[α]D25= -198 (c 0.15,</p> |

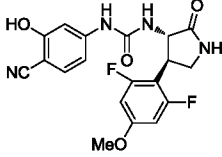
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                |                                                                                      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.21 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.82-6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.27 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 394 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D26} = -188</math> (c 0.12, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-fluoro-4-methylphenyl)urea</p> |    | ٦٩-١ |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.90-1.99(2H, m), 2.74 (4H, q, J = 7.7 Hz), 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.72-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.37</p>                                                                                                                                                                                       | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-fluoro-4-methylphenyl)urea</p> |  | ٧٠-١ |

|                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(1H, td J = 8.6 Hz), 6.73<br/>(2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-<br/>7.03 (2H, m), 7.25 (1H, s),<br/>8.04 (1H, s), 8.45 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 402<br/>(MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>26= -186 (c 0.26,<br/>EtOH)</p> | <p>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(2,3-<br/>dihydro-1H-<br/>inden-5-yl)urea</p> |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

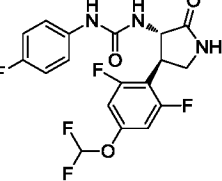
[جدول ٧٠]

| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                        | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٧١-١      |  | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(4-<br/>fluoro-3-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.26-3.33<br/>(1H, m), 3.43 (1H, t, J =<br/>9.5 Hz), 3.73-3.81 (1H,<br/>m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H,<br/>dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.36<br/>(1H, d, J = 8.6 Hz), 6.58-<br/>6.62 (1H, m), 6.73 (2H, d,<br/>J = 11.0 Hz), 6.90 (1H, dd,<br/>J = 11.0, 9.2 Hz), 7.12<br/>(1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz),<br/>8.05 (1H, s), 8.54 (1H, s),<br/>9.65 (1H, s).</p> |

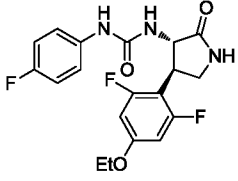
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                  |                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| MS (ESI+) m/z: 396<br>(MH+).<br>[α]D26= -188 (c 0.12,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | hydroxyphenyl)ur<br>ea                                                                                                           |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 3.26-3.33<br>(1H, m), 3.44 (1H, t, J =<br>9.2 Hz), 3.75 (3H, s),<br>3.76-3.82 (1H, m), 4.56<br>(1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz),<br>6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz),<br>6.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.4<br>Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0<br>Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6<br>Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4<br>Hz), 8.07 (1H, s), 8.67<br>(1H, s), 9.95 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 412<br>(MH+).<br>[α]D26= -189 (c 0.18,<br>EtOH) | (-)-1-(4-chloro-<br>3-hydroxyphenyl)-<br>3-[(3S*,4R*)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]urea |  | ٧٢-١ |

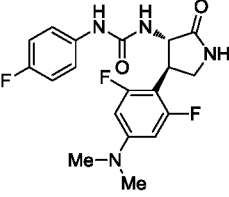
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.71-6.76 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.81 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 403 (MH+).</p> | <p>١-(٤-سيانو-٣-هيدروكسي فينيل)-٣-<math>[(R^*4, S^*3)]</math>-٤-٦-داي فلورو -٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا 1-(4-cyano-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٧٣-١</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

[جدول ٧١]

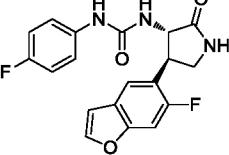
| P.D.                                                                                                                                                                                                                                        | الاسم الكيميائي                                                                                                                                       | البنية                                                                               | مثال رقم.   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.28-3.34 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 9.7 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 10.9, 7.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 73.3</p> | <p>١-{(R*٤, S*٣)}-٤-٦-داي (فلورو ميثوكسي)-٢-أوكسو فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-٤-فلورو فينيل] يوريا 1-{(3S*,4R*)-4-[4-(difluoromethoxy)</p> |  | <p>٧٤-١</p> |

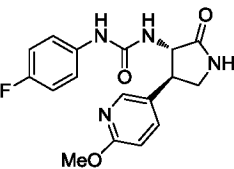


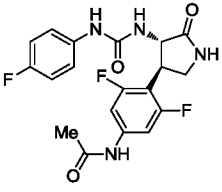
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hz), 8.09 (1H, br), 8.70 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 416 (MH+).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea                                                                                                                                                           |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75-3.82 (1H, m), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 10.4, 8.3 Hz), 6.68-6.75 (1H, m), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.01 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.0, 4.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.89 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 394 (MH+).<br>[α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> = -149 (c 0.13, EtOH) | ،S*٣)]-١-(-)<br>-٤)-٤-(R*٤<br>إيثوكسي-٢، ٦-داي<br>فلورو فينيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل]-٣-(٤-فلورو<br>فينيل) يوريا -1-(-)<br>[(3S*,4R*)-4-(4-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea |  | ٧٥-١ |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.87 (6H, s), 3.27 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.71 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.34 (2H, d, J = 12.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.71 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 393(MH+).</p> | <p>١- (R*٤، S*٣)-<br/>٤- (دائي ميثيل<br/>أمينو)-٢،<br/>٦- داي<br/>فلورو فينيل]-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-<br/>٣- (٤-فلورو فينيل) يوريا<br/>1-{(3S*,4R*)-4-<br/>[4-<br/>(dimethylamino)-<br/>2,6-<br/>difluorophenyl]-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl}-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea</p> |  | <p>٧٦-١</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

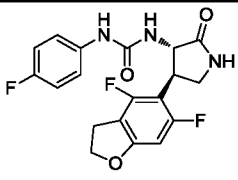
[جدول ٧٢]

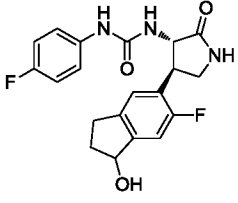
| P.D.                                                                                                                                                                                                                                                | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                       | البنية                                                                               | مثال رقم.   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.21-3.26 (1H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.65 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.0,</p> | <p>(-)- ١- (S*٣)،<br/>٤- (R*٤)- (٦-فلورو<br/>بنزو فيوران-٥-يل)-<br/>٢-أوكسو بيروليدين-<br/>٣-يل- (٤-فلورو<br/>فينيل) يوريا 1- (-)<br/>[4- (3S*,4R*)-<br/>(6-<br/>fluorobenzofuran</p> |  | <p>٧٧-١</p> |

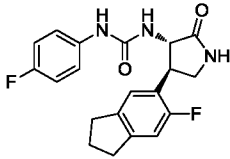
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 372 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25= -201 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                  | <p>-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                                                                                                                       |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.17-3.24 (1H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.47-4.52 (1H, m), 6.60 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 345 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26= -103 (c 0.12,</p> | <p>(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[(۳S*,4R*)-۴-(۶-میتوکسی پیریدین-۳-یل)-۲-اؤکسو پیرولیدین-۳-یل]یوریا</p> <p>(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>۷۸-۱</p> |

| EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.03 (3H, s), 3.28-3.35 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.81 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.25-7.34 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s), 10.26 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 407 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D24} = -31</math> (c 0.12, EtOH)</p> | <p>(-)-N-(3,5-difluoro-4-((3R*,4S*)-4-(3-(4-fluorophenyl)ureido)-5-oxopyrrolidin-3-yl)phenyl)acetamide</p> |  | ٧٩-١ |

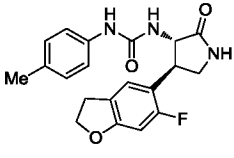
[جدول ٧٣]

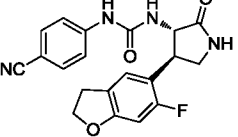
| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨٠-١      |  | <p>(-)-N-(3,5-difluoro-4-((3R*,4S*)-4-(3-(4-fluorophenyl)ureido)-5-oxopyrrolidin-3-yl)phenyl)acetamide</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.18 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.28 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.42 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J =</p> |

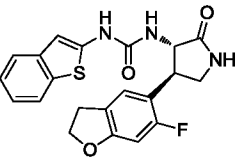
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                     |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>10.4, 8.6 Hz), 4.62 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99–7.05 (2H, m), 7.31–7.37 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.68 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 392 (MH+).</p>                                                                                                                                                                                                             | <p>1- فينيل يوريا<br/>[(3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                                                                                                |                                                                                     |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74–1.81 (1H, m), 2.28–2.36 (1H, m), 2.62–2.69 (1H, m), 2.79–2.86 (1H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.46 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.74 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 4.98 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.28 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99–7.05 (3H, m), 7.33–7.38 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.79 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 388</p> | <p>-(R*٤, S*٣)]-١<br/>-٤-(٦-فلورو-١-هيدروكسي-٢,٣-داي هيدرو-١H-إندين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا<br/>1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | <p>٨١-١</p> |

| (MH+).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.96-2.04 (2H, m), 2.80 (4H, q, J = 8.2 Hz), 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.72 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.69 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 372 (MH+).</p> | <p>-(R*<math>\epsilon</math>, S*<math>\epsilon</math>)-1-<br/>         -<math>\epsilon</math>-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ٨٢-١ |

[جدول ٧٤]

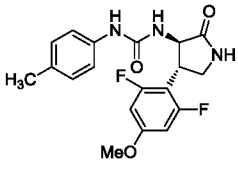
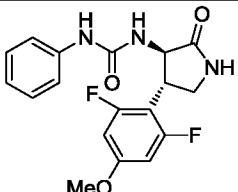
| P.D.                                                                                                                                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                                               | البنية                                                                               | مثال رقم. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.19 (3H, s), 3.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.15 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.61-3.68 (1H, m), 4.50-4.56 (3H, m), 6.46 (1H,</p> | <p>(-)-1-(S*<math>\epsilon</math>),<br/>         -<math>\epsilon</math>-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | ٨٣-١      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                |                                                                                     |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>brs), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.52 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 370 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>28= -158 (c 0.20, EtOH)</p>                                                                                                                                          | <p>[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea</p>                |                                                                                     |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.04-3.21 (3H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66-3.73 (1H, m), 4.51-4.56 (3H, m), 6.63 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.29 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 9.70 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 381 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>27= -138 (c 0.12,</p> | <p>(-)-1-(4-cyano-3-phenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٨٤-١</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.69-3.76 (1H, m), 4.52-4.56 (3H, m), 6.62-6.64 (2H, m), 7.01 (1H, brs), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, s), 10.21 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 412 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>29</sup> = -128 (c 0.14, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> <p>فین-٢-یل-٣- [٣<sup>*</sup>S، ٤<sup>*</sup>R]- (٦-فلورو-٢، ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٢-اؤکسو بیرولیدین-٣-یل] یوریا</p> <p>(-)-1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٨٥-١</p> |

[جدول ٧٥]

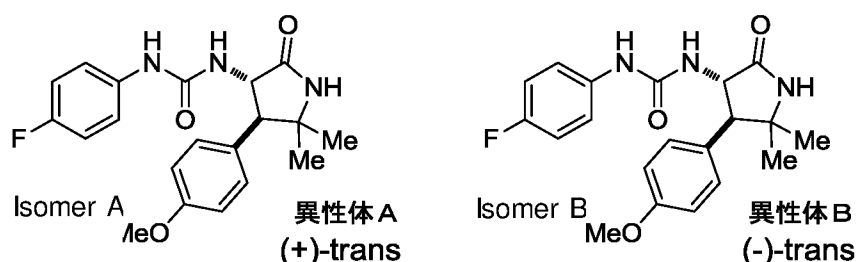


| مثال رقم. | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨٦-١      |    | <p>(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18 (3H, s), 3.29-3.49 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.41 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 376 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25+108 (c 0.13, EtOH)</p> |
| ٨٧-١      |  | <p>(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p>    | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.3 Hz),</p>                                                                                                                   |

|                                                                                       |                                    |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| 7.18 (2H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s). | 2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea |  |  |
| MS (ESI+) m/z: 362 (MH+).                                                             |                                    |  |  |
| [α] <sub>D</sub> 24 = +153 (c 0.10, EtOH)                                             |                                    |  |  |

مثال ٢-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٢٣]



(+)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
بيروليدين-٣-يل [ يوريا  
٥-داي ميثيل-٢-أوكسو  
(+)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
بيروليدين-٣-يل [ يوريا  
٥-داي ميثيل-٢-أوكسو  
(-)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid بدلاً من  
٥-داي ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي  
(±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

(-)-(R\*٤, S\*٣)-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي للحصول على (±)-١-٤-فلورو فينيل)-٣-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥, ٥-داي ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

٥ تم تعريض المتحصل عليه من (±)-١-٤-فلورو فينيل)-٣-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥, ٥-داي ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوربا 4-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea الضوئي optical resolution بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء (ميثيل t-بيوتيل إيثر: إيثانول = ٤: ١، معدل تدفق: ١٥,٠ مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات (Daicel CHIRALPAK ID, Corporation). أيزومر A (+) مع زمن احتجاز يبلغ ٦,٩٤ دقائق وأيزومر B (-) مع زمن احتجاز يبلغ ١٦,١٤ دقيقة تم الحصول على كل من المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء.

أيزومر A (+):

١٥ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.26 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.72 (3H, s), 4.88 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 372 (MH<sup>+</sup>).

٢٠ [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +133 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>)

أيزومر B (-):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.26 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.72 (3H, s), 4.88 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.31 (1H,



methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea تم تعريض المتحصل عليه (±)-ترانس-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو-١-آزا سبيرو [٤، ٤] نونان-٣-يل] يوريا methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea إلى الحل الضوئي بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء (ميثيل t-بيوتيل إيثر: إيثانول = ٤ : ١، معدل تدفق: ٢٠,٠ مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات (CHIRALPAK ID). أيزومر A (+) مع زمن احتجاز يبلغ ٩,٠٢ دقائق وأيزومر B (-) مع زمن احتجاز يبلغ ١٤,٢٧ دقيقة تم الحصول على كل من المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء.

أيزومر A (+):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.05-1.81 (8H, m), 3.45 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.71 (3H, s), 4.82 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 398 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI+) for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 398.18799; found, 398.18738.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +124 (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>)

أيزومر B (-):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.05-1.81 (8H, m), 3.45 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.71 (3H, s), 4.82 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).

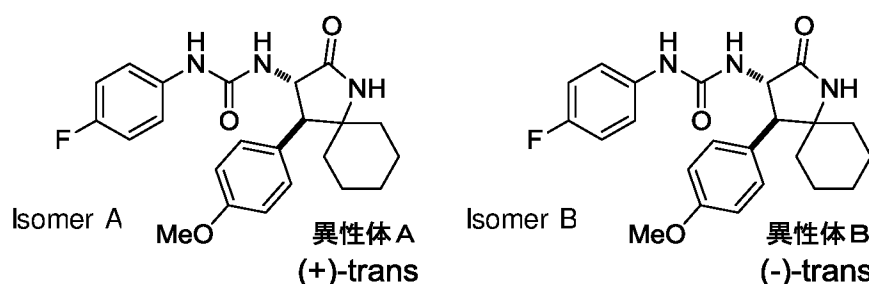
MS (ESI+) m/z: 398 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI+) for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 398.18799; found, 398.18880.

[α]<sub>D</sub>24 = -125 (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>)

مثال ٤-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٢٥]



(+)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
ديكان-٣-يل يوريا  
[٥، ٤] -trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea

(-)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
ديكان-٣-يل يوريا  
[٥، ٤] -trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام (±)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
أوكسو-١-آزا سبيرو [٥، ٤] ديكان-٣-حمض كربوكسيلي (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid بدلاً من  
(-)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
للحصول على (±)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
سبيرو [٥، ٤] ديكان-٣-يل يوريا (±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
تم تعريض المتحصل عليه (±)-trans-1-(4-Fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea  
أوكسو-١-آزا سبيرو [٥، ٤] ديكان-٣-يل يوريا (±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)]-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea

[٥، ٤] ديكان-٣-يل [يوربا ٤-٣-٤-١-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]urea إلى الحل الضوئي بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء (ميثيل t-بيوتيل إيثر methyl tert-butyl ether :إيثانول = ٨٥ : ١٥، معدل تدفق: ١٥,٠ مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات (CHIRALPAK ID). أيزومر A (+) مع زمن احتجاز يبلغ ١٢,١٦ دقيقة وأيزومر B (-) مع زمن احتجاز يبلغ ١٧,٠٧ دقيقة تم الحصول على كل من المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء.

أيزومر A (+):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.55-0.67 (1H, m), 0.76-0.92 (1H, m), 1.29-1.71 (8H, m), 3.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.89 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 412 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI+) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 412.20364; found, 412.20364. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +133 (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>).

أيزومر B (-):

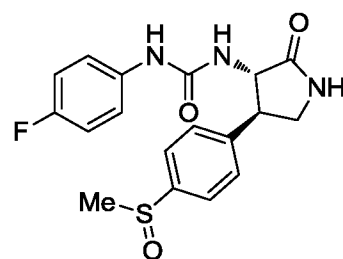
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.55-0.67 (1H, m), 0.76-0.92 (1H, m), 1.29-1.71 (8H, m), 3.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.89 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 412 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI+) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 412.20364; found, 412.20416.

[α]<sub>D</sub>25 = -137 (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>)

مثال ٥-١ <

الصيغة الكيميائية ١٢٦]



(-)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylsulfinylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
بيروليدين-٣-يل] يوريا 4-(4-methylsulfinylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
(-)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylsulfinylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

١٠ تمت إضافة ميتا-كلورو بيروكسي حمض بنزويك (٧٠ مجم) إلى محلول من ١-(4-فلورو فينيل)-٣-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (١٠٠ مجم) في داي كلورو ميثان (٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. محلول كربونات هيدروجين صوديوم مشبع تمت إضافة إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام محلول مختلط من داي كلورو ميثان-ميثانول. تم غسل المستخلص بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: ميثانول = ٥: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٨٥ مجم).

٢٠ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.71 (3H, s), 3.23 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.50-3.68 (2H, m), 4.55 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.5



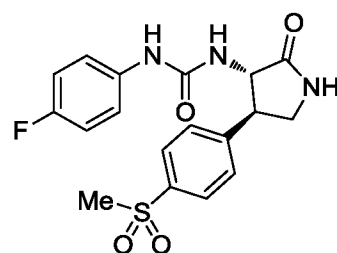
Hz), 7.00–7.05 (2H, m), 7.32–7.37 (2H, m), 7.58–7.64 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.59 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 376 (MH+).

[α]<sub>D</sub>26 = -168 (c 0.14, EtOH).

مثال ٦-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٢٧]



(-)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

بيروليدين-٣-يل] يوريا (-)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

methysulfonylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ١٠

تمت إضافة ميتا-كلورو بيروكسي حمض بنزويك (١٤٠ مجم) إلى محلول من ١-(4-فلورو

فينيل)-٣-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

yl]urea (٨٤ مجم) في داي كلورو ميثان (٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليص محلول التفاعل

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. محلول كربونات هيدروجين صوديوم مشبع تمت إضافة إلى ١٥

محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام محلول مختلط من داي كلورو ميثان-ميثانول. تم

غسل المستخلص بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت

إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام

سيليك (أسيتات إيثيل: ميثانول = ٥ : ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة

٢٠ بيضاء (٦٧ مجم).

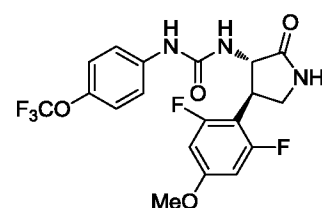
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 3.19 (3H, s), 3.25 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.64-3.72 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s), 8.61 (1H, s). ٥

MS (ESI+) m/z: 392 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub>26 = -189 (c 0.14, EtOH)

مثال ٧-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٢٨]



١٠

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one]-3-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)urea] (٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-[(٤-تراي فلورو ميثوكسي) فينيل] يوريا (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-pyrrolidin-2-one-1-yl-3-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)urea]

١٥ تمت إضافة ٤-(تراي فلورو ميثوكسي) فينيل أيزوسيانات 4-(Trifluoromethoxy)phenyl isocyanate (٣٦ ميكرو لتر) إلى محلول من (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one]-3-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)urea] (٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٢-أون 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (٢, ٤) في تتراهدرو فيوران (٥٨ مجم) في تتراهدرو فيوران (٢, ٤) مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تم تركيز محلول التفاعل، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك ٢٠

(هكسان: أسيتات إيثيل = ٩ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٩٤ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.89 (1H, s).

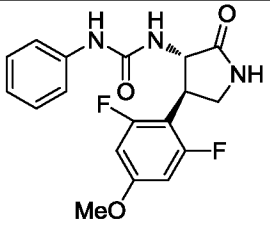
MS (ESI+) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).  
[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -150 (c 0.10, EtOH).

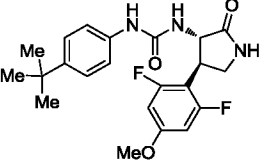
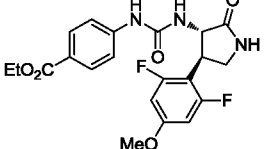
[٠.٦٥١]

١٠ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٧-١ باستخدام أيزوسيانات isocyanate مناظرة للحصول على الأمثلة التالية ٧-٢ إلى ٧-١٤.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٧٦ إلى ٨٠.

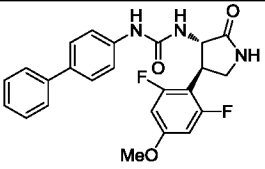
[جدول ٧٦]

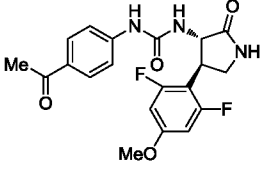
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٧-٢      |  | (-)-[١-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolidin-3-yl]-3-methoxy-4-fluorobenzamide | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.30 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.3 Hz), |

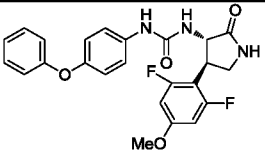
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>7.18 (2H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 362 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D27</sub> = -162 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                         | <p>methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p>                                                    |                                                                                      |            |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (9H, s), 3.27-3.48 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 418 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D27</sub> = -117 (c 0.11, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |   | <p>٣-٧</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (3H, t, J</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>(-)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>٤-٧</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>= 6.8 Hz), 3.28-3.39 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 9.13 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 434 (MH+).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>27 = -161 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>٦-داي فلورو-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل] يوريدو { حمض<br/>بنزويك إيثيل إستر -<br/>) -4-{{(3S*,4R*)-<br/>3-[4-(2,6-<br/>difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-<br/>yl]ureido}benzoic<br/>acid ethyl ester</p> |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

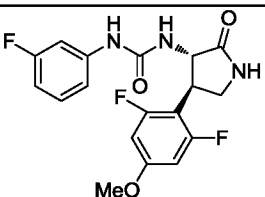
[جدول ٧٧]

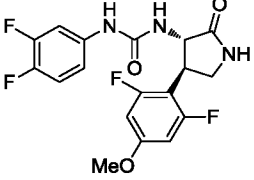
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                          | P.D.                                                                                                                                                                                                           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-٧      |  | <p>(-)-١-[(١), ١'-باي<br/>فينيل)-٤-يل]-٣-<br/>-٤-(R*٤, S*٣)]<br/>٢, ٦-داي فلورو-<br/>٤-ميثوكسي فينيل)-<br/>٢-أوكسو بيروليدين-<br/>٣-يل] يوريا -1-(-)</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.29-3.34 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 8.6 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz),</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz),<br/>7.28 (1H, t, J = 7.3 Hz),<br/>7.38-7.43 (4H, m), 7.50<br/>(2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58<br/>(2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07<br/>(1H, s), 8.75 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 438<br/>(MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>27 = -168 (c 0.10,<br/>EtOH)</p>                                                                                                                                           | <p>[(1,1'-biphenyl)-<br/>4-yl]-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p>                                                                                                                                   |                                                                                     |            |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45 (3H, s),<br/>3.26-3.31 (1H, m), 3.44<br/>(1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74<br/>(3H, s), 3.81 (1H, q, J =<br/>9.2 Hz), 4.57 (1H, dd, J =<br/>9.2, 8.6 Hz), 6.65 (1H, d,<br/>J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J<br/>= 10.4 Hz), 7.45 (2H, d, J<br/>= 8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J =<br/>8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 9.11<br/>(1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 404<br/>(MH+).</p> | <p>(-)-1-(4-أسيتيل<br/>،S*٣)]-٣-(فينيل)<br/>-٦، ٢)-٤-(R*٤<br/>داي فلورو-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل [يوريا 4-(-)-1-<br/>acetylphenyl)-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p> |  | <p>٦-٧</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| $[\alpha]_{D27} = -153$ (c 0.10, EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |            |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.88-6.91 (4H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30-7.35 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 454 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -163</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)urea</p> <p>داي ٦-٤-(R*٤)<br/>فلورو-٤-ميثوكسي<br/>أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-[(٤-فينيل أوكسي فينيل) يوريا -<br/>(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)ur<br/>ea</p> |  | <p>٧-٧</p> |

[جدول ٧٨]

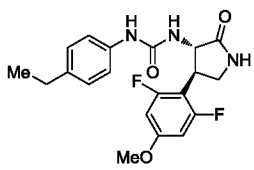
| P.D.                                                                                                  | الاسم الكيميائي                                                                                                                                 | البنية                                                                               | مثال رقم   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.28-3.33 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m),</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)urea</p> <p>داي ٦-٤-(R*٤)<br/>فلورو-٤-ميثوكسي</p> |  | <p>٨-٧</p> |

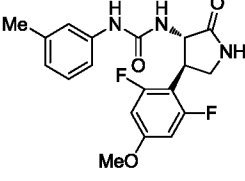
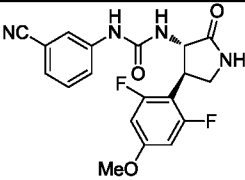
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.64-6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.90 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).<br/>[α]<sub>D27</sub> = -152 (c 0.10, EtOH)</p>       | <p>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>(٣-فلورو فينيل) يوريا<br/>-1-(-)<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(3-<br/>fluorophenyl)urea</p> |                                                                                      |            |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27-3.36 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.91 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 398 (MH+).</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(3,4-<br/>difluorophenyl)urea</p>                                                                     |  | <p>٩-٧</p> |



|                                           |   |  |  |
|-------------------------------------------|---|--|--|
| [α] <sub>D</sub> 27 = -138 (c 0.10, EtOH) | a |  |  |
|-------------------------------------------|---|--|--|

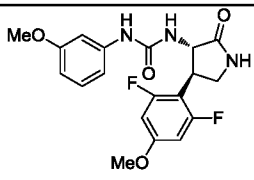
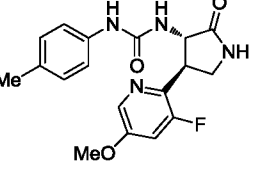
[جدول ٧٩]

| مثال رقم | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                     | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٠-٧     |  | (-)-1-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-ethylphenyl)urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 390 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[α]<sub>D</sub>27 = -134 (c 0.10, EtOH)</p> |
| ١١-٧     |                                                                                    | (-)-1-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-ethylphenyl)urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20 (3H, s), 3.27-3.33 (1H, m), 3.44</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>(1H, t, J = 9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 376 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D25</sub> = -135 (c 0.22, EtOH)</p>   | <p>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>(-m-توليل) يوريا<br/>1-[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(m-<br/>tolyl)urea</p>                                                                         |    |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.35 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.87 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.08 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 387 (MH+).</p> | <p>(-)-١-(٣-سيانو<br/>فينيل)-٣-[(3S*,4R*)-<br/>٤-(R*)-٤-(٢,٦-داي<br/>فلورو — ٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل] يوريا<br/>(-)-1-(3-<br/>cyanophenyl)-3-<br/>[(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-</p> |  | <p>١٢-٧</p> |

|                             |           |  |  |
|-----------------------------|-----------|--|--|
| [α]D25 = -86 (c 0.13, EtOH) | 3-yl]urea |  |  |
|-----------------------------|-----------|--|--|

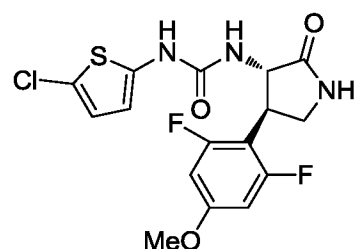
[جدول ٨٠]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                 | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٣-٧     |    | (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-methoxyphenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.43-6.47 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.63 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 392 (MH+).<br>[α]D26= -173 (c 0.14, EtOH) |
| ١٤-٧     |  | (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-methoxyphenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (3H, s), 3.38 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.47 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 10.1, 8.3 Hz), 6.51 (1H, d,                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>J = 7.3 Hz), 6.98 (2H, J = 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 359 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26 = -177 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea</p> |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|

مثال ٨-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٢٩]



(-)-١-(٥-كلورو ثيو فين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي

فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا ٥  
 [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

تمت إضافة ترائي إيثيل أمين (٥١ ميكرو لتر) وداي فينيل فسفوريل أزيد (٨٣ ميكرو لتر) إلى محلول من ٥-كلورو كبريت-٢-حمض كربوكسيلي 5-chlorothiophene-2-carboxylic

acid (٦٠ مجم) في تولين (٣,٧ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم رفع درجة حرارة التفاعل إلى ١٠٠م°، ومن ثم تم تقليب محلول

التفاعل لمدة ١ ساعة. تمت إضافة (-)-٣-(R\*٤, S\*٣)-أمينو-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-

ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٢-أون ١٠  
 (-)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-(3S\*,4R\*)-3-aminophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (٧١ مجم) وتم تغليب محلول التفاعل عند ١٠٠ °م لمدة ١ ساعة. تم تركيز محلول التفاعل، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٥ مجم).

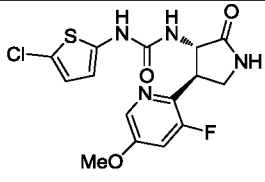
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.52 (1H, dd, J = 11.0, 9.2 Hz), 6.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.71-6.81 (4H, m), 8.06 (1H, s), 9.94 (1H, s).

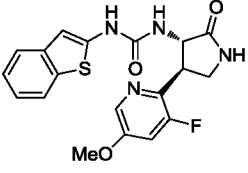
MS (ESI+) m/z: 402 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -135 (c 0.11, EtOH)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٨-١ باستخدام مادة حمض كربوكسيلي مناظرة وأمين للحصول على الأمثلة التالية ٨-٢ إلى ٨-٣. تم عرض البنات والبيانات الطيفية لها في جدول ٨١.

[جدول ٨١]

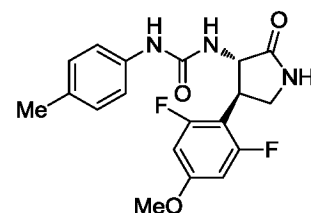
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                   | P.D.                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨-٢      |  | (-)-١-(٥-كلورو ثيو<br>فين-٢-يل)-٣-<br>[S*(٣)، R*(٤)]-٤-<br>(٣-فلورو-٥-<br>ميثوكسي بيريدين-٢-<br>يل)-٢-أوكسو<br>بيروليدين-٣-يل] يوريا<br>(-)-١-(5- | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.30-3.37 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.03 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.05-6.15 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.00-7.30 (1H, m), |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>7.38 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.3-10.6 (1H, m).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 385 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26= -166 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>chlorothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                                       |                                                                                     |            |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.83 (3H, s), 4.00-4.07 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.98-7.06 (1H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.20-8.23 (1H, m), 10.19 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 401 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>27= -157 (c 0.11,</p> | <p>(-)-۱-(بنزو [b] ثیو<br/>فین-۲-یل)-۳-<br/>-۴-(R*۴، S*۳)]<br/>(۳-فلورو-۵-<br/>میٹوکسی پیریدین-۲-<br/>یل)-۲-آوکسو<br/>پیرولیدین-۳-یل [یوریا<br/>(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>۳-۸</p> |

|       |  |  |  |
|-------|--|--|--|
| EtOH) |  |  |  |
|-------|--|--|--|

< مثال ٩-١ >

[الصيغة الكيميائية ١٣٠]



(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

٥ [يل-3-(p-توليل) يوريا - (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-4-(3S\*,4R\*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-(-)

2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٨-١ باستخدام ٤-ميثيل حمض بنزويك 4-methyl benzoic acid بدلاً من ٥-كلورو كبريت-٢-حمض كربوكسيلي للحصول على المركب الأصلي.

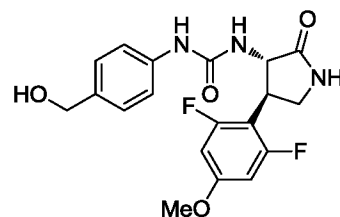
١٠ <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18 (3H, s), 3.29-3.49 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.41 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 376 (MH<sup>+</sup>).

١٥ [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -144 (c 0.10, EtOH)

< مثال ١٠-١ >

[الصيغة الكيميائية ١٣١]



(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]urea  
 يل-3-4-(هيدروكسي ميثيل) فينيل] يوريا -4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]urea

- ٥ تمت إضافة داي أيزو بيوتيل ألومنيوم هيدريد Diisobutylaluminum hydride (١,٠ مل، ١,٠٤ مول/لتر محلول هكسان) إلى محلول من (-)-4-(R\*4, S\*3)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic acid ethyl ester (٨٧ مجم) في داي كلورو ميثان (٢,٥ مل) تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢,٥ ساعة. تمت إضافة ١٠٪ بوتاسيوم صوديوم تترترات محلول مائي وأسيئات إيثيل إلى محلول التفاعل، وتم تقليب المحلول لمدة ٣٠ دقيقة واستخلاصه باستخدام أسيئات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيئات إيثيل: ميثانول = ٥٠: ١ متبوعاً بأسيئات إيثيل: ميثانول = ٤: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٦٦ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30 (1H, dd, J = 9.8, 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.99 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.58 (1H, s).

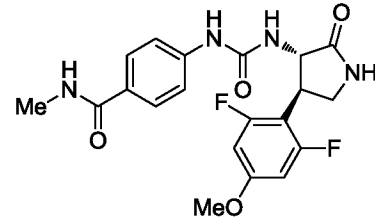
MS (ESI+) m/z: 392 (MH<sup>+</sup>).



$$[\alpha]_{D27} = -159 \text{ (c 0.10, EtOH)}$$

مثال ١١-١

[الصيغة الكيميائية ١٣٢]



٥ (-)-٤-{3-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٤-

٣-يل [يوريدو]-N-ميثيل بنز أميد 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}-N-methylbenzamide

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٢٨ مل) إلى محلول من (-)-٤-

{3-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل}

١٠ يوريدو} حمض بنزويك إيثيل إستر 4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic acid ethyl ester (١٠٠)

مجم) في ميثانول (٢,٤ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٦٠° لمدة ٩

ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، تمت إضافة ١ مول/ لتر حمض

هيدروكلوريك إلى البقايا تحت التبريد بالتلج لجعل الخليط حمضي (الرقم الهيدروجيني: ١)، وتم

١٥ استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها

فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على ٤-٣-

{3-[(R\*٤, S\*٣)]-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل} يوريدو

حمض بنزويك 4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}

oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic acid كمركب وسيط.

٢٠ تمت إضافة ٢-(H١-٧-آزا بنزو تريبازول-١-يل)-١, ١, ٣, ٣-تترا ميثيل يورونيوم هكسا

فلورو فوسفات ميثان أمونيوم (٩٢ مجم) إلى محلول من المتحصل عليها ٤-٣-{(S\*٣),

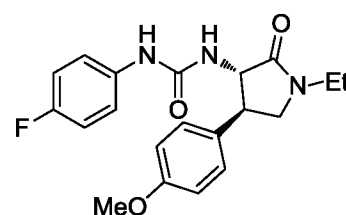
٤ (R\*)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [يوريدو] حمض بنزويك (٤٥ مجم)، ميثيل أمين (٤٥ ميكرو لتر، ١٢ مولار / ل محلول مائي)، وداي أيزو بروبيل إيثيل أمين (٤٠ ميكرو لتر) في N، N-داي ميثيل فورماميد (١، ١ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٧ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.72 (3H, s), 3.55-3.25 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.76-3.86 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 6.70-6.79 (2H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16-8.23 (1H, brs), 8.93 (1H, brs). MS (ESI-) m/z: 417 (M-H)-.

[α]<sub>D</sub>28= -159 (c 0.10, DMSO)

مثال ١٢-١

١٥ [الصيغة الكيميائية ١٣٣]



(-)-١-[(R\*)٤، (S\*)٣]-١-إيثيل-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-[(3S\*,4R\*)-1-Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

٢٠ تمت إضافة تراي فلورو حمض أسيتيك (٠، ٤ مل) إلى محلول من [(R\*)٤، (S\*)٣]-١-إيثيل-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل [حمض كراميك t-بيوتيل إستر

[(3S\*,4R\*)-1-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (٦٣ مجم) في داي كلورو ميثان (٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، تمت إضافة أسيتات إيثيل ومحلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى البقايا لتعديل الرقم الهيدروجيني للطبقة المائية إلى ٩. تمت إضافة ٤-فلورو فينيل أيزوسيانات (٢٠ ميكرو لتر) إلى محلول مكوّن من طبقتين، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة واستخلصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ٤ : ١ متبوعاً بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٨ مجم). ١٠

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.31–3.45 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.71–3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.24 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.13 (1H, brs), 6.76 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06–7.10 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, brs).

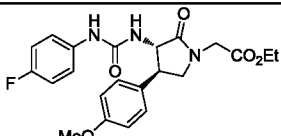
MS (ESI+) m/z: 372 (MH<sup>+</sup>). ١٥

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -135 (c 0.30, EtOH)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٢-١ باستخدام مادة t-بيوتوكسي كربونيل مناظرة للحصول على الأمثلة التالية ١٢-٢ إلى ١٢-١٥.

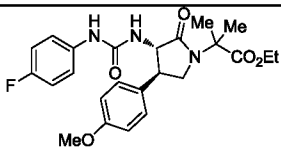
تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٨٢ إلى ٨٧.

٢٠ [جدول ٨٢]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي              | P.D.                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ١٢-٢     |  | ٢-((R*)-٤، (S*)-٣)-٣-٤-فلورو | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.29 (3H, t, J |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>= 7.4 Hz), 3.61 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.72 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 3.95 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.17-4.25 (2H, m), 4.37 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.39-4.43 (1H, m), 6.12 (1H, brs), 6.73 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 430 (MH+).</p> | <p>فينيل) يوريدو]-٤-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-١-<br/>يل} حمض أسيتيك<br/>إيثيل إستر 2-<br/>{(3S*,4R*)-3-<br/>[3-(4-<br/>fluorophenyl)ureid<br/>o]-4-(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>1-yl}acetic acid<br/>ethyl ester</p> |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

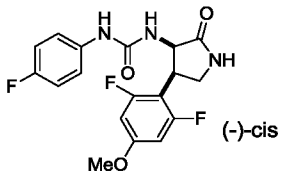
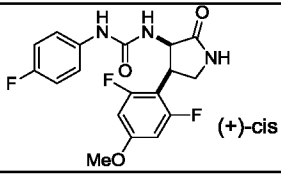
[جدول ٨٣]

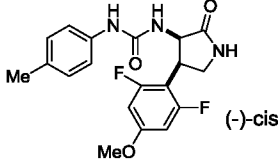
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٣-١٢     |  | <p>٢-٢-((R*٤, S*٣))-<br/>٣-٣-٤-فلورو<br/>فينيل) يوريدو]-٤-٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-١-<br/>يل}-٢-ميثيل حمض<br/>بروبيونيك إيثيل إستر</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52 (3H, s), 1.57 (3H, s) 3.38 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.68 (1H, q, J = 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.83 (1H, t, J = 8.6</p> |



|                                            |                               |  |  |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| (MH+).<br>[α]D27 = -113 (c 0.31,<br>EtOH). | 2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]urea |  |  |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--|--|

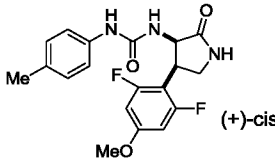
[جدول ٨٤]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                            | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-١٢     |    | (-)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br>داي فلورو -٤- (٢، -٦)<br>ميثوكسي فينيل-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل-٣- (٤-فلورو<br>فينيل) يوريا -1- (-)<br>[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.04 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.65 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).<br>[α]D25 -239 (c 0.10, EtOH) |
| ٦-١٢     |  | (+)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br>داي فلورو -٤- (٢، -٦)                                                                                                                                                                               | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.13 (1H,                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

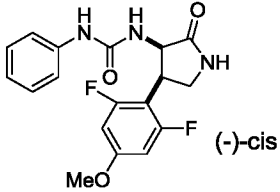
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>d, J = 10.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.72–3.76 (1H, m), 4.18–4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.04 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97–7.05 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.65 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 380 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 +188 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(٤-فلورو<br/>فينيل) يوريا -1-(+)<br/>[4-(2,6-<br/>difluoro—4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea</p>   |                                                                                      |             |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17 (3H, s), 3.12 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.72–3.76 (1H, m), 4.17–4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.01 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J</p>                              | <p>(-)-١-[٤-(٢، ٦-<br/>داي فلورو —٤-<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(p-توليل)<br/>يوريا -1-(4-<br/>(2,6-difluoro—4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(p-</p> |  | <p>٧-١٢</p> |

|                                                                                                                                         |            |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|--|
| <p>= 8.6 Hz), 8.04 (1H, s),<br/>8.49 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 376<br/>(MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26 -142 (c 0.12,<br/>EtOH)</p> | tolyl)urea |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|--|

[جدول ٨٥]

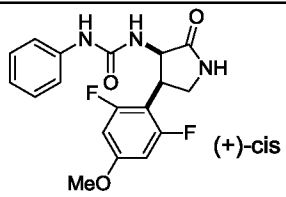
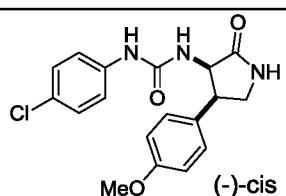
| مثال رقم | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                           | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨-١٢     |  | <p>(+)-١-٤-٢-٦-<br/>داي فلورو<br/>ميثوكسي فينيل)-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(p-توليل)<br/>يوريا<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(p-<br/>tolyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17 (3H,<br/>s), 3.12 (1H, d, J = 10.4<br/>Hz), 3.71 (3H, s),<br/>3.72-3.76 (1H, m),<br/>4.17-4.23 (1H, m), 4.61<br/>(1H, dd, J = 9.8, 6.7<br/>Hz), 6.01 (1H, d, J = 6.7<br/>Hz), 6.66 (2H, d, J =<br/>11.0 Hz), 6.97 (2H, d, J<br/>= 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J<br/>= 8.6 Hz), 8.04 (1H, s),<br/>8.49 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 376<br/>(MH+).</p> |

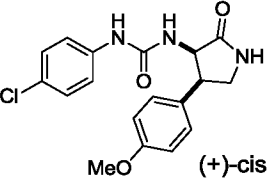


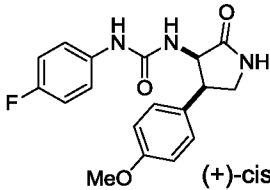
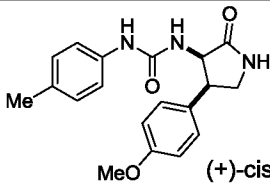
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| [α] <sub>D</sub> 26 +125 (c 0.11, EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                           |                                                                                                   |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 13.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 362 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26 -201 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p> <p>داي فلورو ميثوكسي فينيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل-3-فينيل يوريا (-)</p> |  <p>(-)-cis</p> | ٩-١٢ |

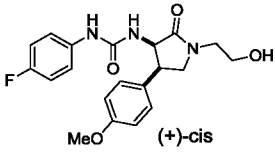
[جدول ٨٦]

| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                         |                                                                                      |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 9.8, 7.3 Hz), 6.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.66 (2H, d, J = 13.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.62 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 362 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>26 +242 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(+)-1-[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p>       |    | <p>١٠-١٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.29 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.67-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>(-)-1-[4-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea</p> |  | <p>١١-١٢</p> |

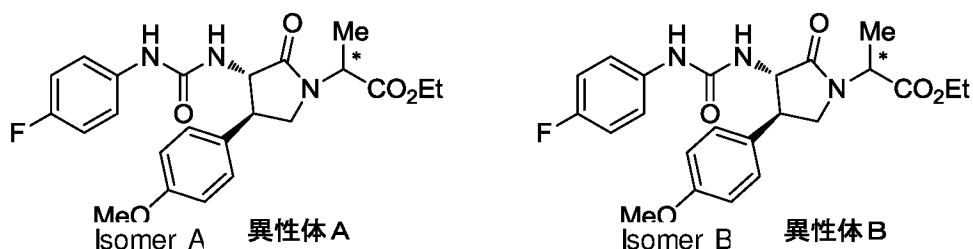
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.74 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 -260 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                             | <p>methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.29 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.67-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.74 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>25 +235 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> <p>ميثوكسي فينيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل [يوريا-4-(+)-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p> |  <p>(+)-cis</p> | <p>١٢-١٢</p> |

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                  | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٣-١٢    |    | <p>(+)-١-٤-فلورو<br/>فينيل]-٣-٤-٤-<br/>ميثوكسي فينيل]-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل] يوريا 4- (+)-<br/>fluorophenyl)-3-<br/>[4-(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.29 (1H, m), 3.68-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.06 (4H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.59 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 344 (MH+).<br/>[α]<sub>D</sub>25 +288 (c 0.10, EtOH)</p> |
| ١٤-١٢    |  | <p>(+)-١-٤-٤-<br/>ميثوكسي فينيل]-٢-<br/>أوكسو بيروليدين-٣-<br/>يل]-٣-(p-توليل)<br/>يوريا 4- (+)-<br/>[4-(4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-oxopyrrolidin-<br/>3-yl]-3-(p-<br/>tolyl)urea</p>          | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19 (3H, s), 3.26-3.29 (1H, m), 3.69-3.71 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, m), 8.08 (1H, s),</p>                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 8.44 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 340<br>(MH+).<br>[α]D25 +177 (c 0.12,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |       |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 3.29-3.39<br>(2H, m), 3.46 (1H, d, J =<br>9.8 Hz), 3.57 (2H, q, J =<br>5.5 Hz), 3.66 (1H, t, J =<br>8.0 Hz), 3.69 (3H, s),<br>3.86 (1H, dd, J = 10.4,<br>6.7 Hz), 4.69 (1H, t, J =<br>8.0 Hz), 4.86 (1H, brs),<br>5.76 (1H, brs), 6.84<br>(2H, d, J = 8.6 Hz),<br>7.00-7.06 (4H, m), 7.29<br>(2H, dd, J = 9.2, 5.5<br>Hz), 8.65 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 388<br>(MH+).<br>[α]D25 +155 (c 0.11,<br>EtOH) | (+)-1-(4-fluorophenyl)-<br>3-[1-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-3-yl]urea<br>فینیل-(+)-۱-۳-۲-<br>هیدروکسی ایلیل-۴-<br>۴-میٹوکسی فینیل-<br>۲-اؤکسو پیرولیدین-<br>۳-یل [یوریا (+)-1-<br>(4-fluorophenyl)-<br>3-[1-(2-<br>hydroxyethyl)-4-<br>(4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-oxopyrrolidin-<br>3-yl]urea |  | ۱۵-۱۲ |

<مثال ۱۳-۱>

[الصيغة الكيميائية ١٣٤]



٢-[(R\* 4, S\* 3)-2-[(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester] (٤-ميثوكسي فينيل) -٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض بروبيونيك إيثيل إستر 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester

تمت إضافة تري فلورو حمض أسيتيك (٣ مل) إلى محلول من ٢-[(R\* 4, S\* 3)-2-[(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester (٦٥١ مجم) بيوتوكسي كربونيل أمينو] -٤- (٤-ميثوكسي فينيل) -٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض بروبيونيك إيثيل إستر 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester (١٥١ مجم)

في داي كلورو ميثان (١٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، وتمت إضافة أسيتات إيثيل ومحلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى البقايا لتعديل الرقم الهيدروجيني للطبقة المائية إلى ٩. تمت إضافة ٤-فلورو فينيل أيزوسيانات 4-Fluorophenyl isocyanate (١٨٠ ميكرو لتر) إلى محلول مكوّن من طبقتين، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة واستخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل: هكسان = ١ : ١ متبوعاً بـ ١ : ٣)، للحصول على أيزومر (٢٩٨ مجم) في صورة جزء منخفض القطبية low polar fraction وأيزومر B (٢٧٦ مجم) في صورة جزء عالي القطبية high polar fraction حيث تم الحصول على المركبات الأصلية في صورة مواد صلبة بيضاء.

أيزومر A:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.35 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.56–3.64 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 4.13–4.21 (2H, m), 4.84 (1H, q, J = 7.4 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 11.6, 9.2 Hz), 5.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.14 (2H, dd, J = 4.9, 9.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (1H, brs).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -102 (c 0.21, EtOH)

أيزومر B:

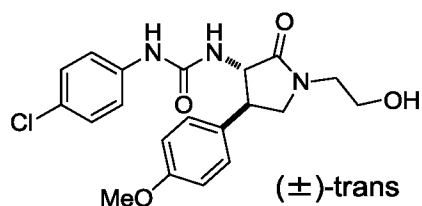
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.52 (3H, d, J = 7.9 Hz), 3.52 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.77–3.88 (2H, m), 4.16–4.22 (3H, m), 4.90 (1H, q, J = 7.9 Hz), 6.13 (1H, brd, J = 6.7 Hz), 6.72–6.77 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04–7.08 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, brs).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -94 (c 0.21, EtOH)

مثال ١٤-١

[الصيغة الكيميائية ١٣٥]



(±)-trans-1-(4-Chlorophenyl)-3-[1-(2-أوكسو بيروليدين-٣-يل) يوريا (٢-هيدروكسي إيثيل)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو (±)-trans-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

تمت إضافة ترائي فلورو حمض أسيتيك (١,٥ مل) وماء (٠,٥ مل) إلى محلول من (±)-trans-

١-٢-(t-بيوتيل داي ميثيل سيليل) أوكسي [إيثيل]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو

بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك t-بيوتيل إستر (±)-trans-1-{2-[(tert-

butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-

yl]carbamic acid tert-butyl ester (١,٢ جم) في داي كلورو ميثان (٢ مل) لإنتاج محلول

تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل

١٠ تحت ضغط منخفض، محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع تمت إضافة إلى البقايا

لتعديل الرقم الهيدروجيني للطبقة المائية إلى ٩، وتمت إضافة سائل مختلط من أسيتات إيثيل-

ميثانول (٥ : ١) (١٠ مل). تمت إضافة ٤-كلورو فينيل أيزوسيانات (٣٩٦ مجم) إلى محلول

مكوّن من طبقتين، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة واستخلصه باستخدام

أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم

١٥ مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف

عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل متبوعًا بأسيتات إيثيل: ميثانول = ٤ : ١)، للحصول على المركب

الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٥٠٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13-3.20 (1H, m), 3.35-3.45 (3H,

m), 3.52 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.61 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 4.57

(1H, t, J = 10.0 Hz), 4.75 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.1 Hz), ٢٠

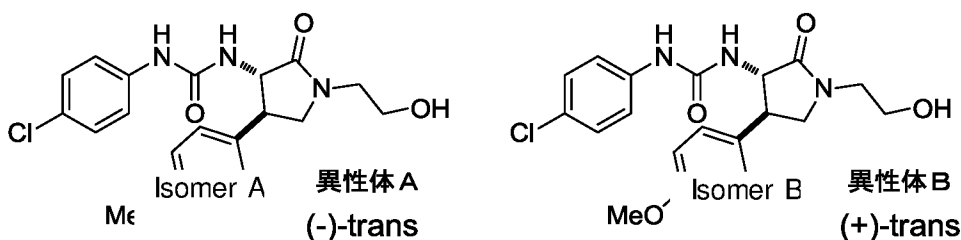
6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1

Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).

.MS (ESI+) m/z: 404 (MH<sup>+</sup>)

<مثال ١٥-١>





أوكسو بيروليدين-3-يل] (2- يوريا (+)-trans-1-(4-Chlorophenyl)-3-[1-(2-

hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-trans-1-(4-Chlorophenyl)-3-[1-(2- بيروليدين-3-يل] يوريا أوكسو

hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(±)-trans-1-(4-Chlorophenyl)-3-[1-(2- <sup>3</sup>-إيل [يوریا

إلى الحل hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

الضوئي بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء (هكسان: إيثانول = ١ : ١، معدل تدفق: ١٥,٠

(مل) باستخدام عمود لفصل المتشاكلات (CHIRALPAK ID). أيزومر A (-) مع زمن احتجاز

يبلغ ٧,٩١ دقائق وأيزومر B(+) مع زمن احتجاز يبلغ ١٧,٧٨ دقيقة تم الحصول على كل من

المركبات الأصلية في صورة مادة صلبة بيضاء.

أيزومر A(-):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13–3.20 (1H, m), 3.35–3.45 (3H,

m), 3.52 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.61 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 4.57

(1H, t, J = 10.0 Hz), 4.75 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.1 Hz),

6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1

Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 404 (MH+)

أيزومر B(+):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13-3.20 (1H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.52 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.61 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 4.57

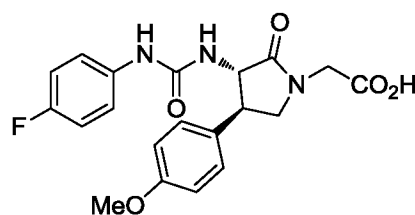
(1H, t, J = 10.0 Hz), 4.75 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1

Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 404 (MH+)

١٠. مثال ١٦-١

[الصيغة الكيميائية ١٣٧]



(-)-2-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-أسيتيك حمض بيروليدين-١-يل)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid

(-)-2-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-أسيتيك حمض بيروليدين-١-يل)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid

Fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetic acid

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٦ مل) إلى محلول من ٢-

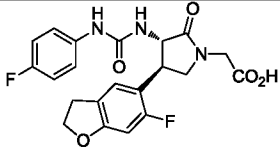
{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-أسيتيك حمض بيروليدين-١-يل)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid

{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-أسيتيك حمض بيروليدين-١-يل)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid

fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetic acid ethyl ester

acid ethyl ester (٢٥٨ مجم) في ميثانول (٣,٠ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول

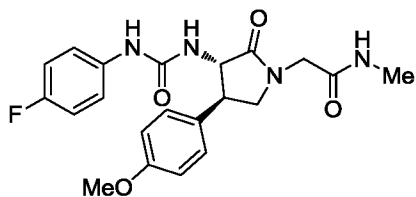


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>Hz), 4.70 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.71-6.678 (2H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 8.68 (1H, s), 12.9 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 438 (MH+).</p> <p>[α]D28 = -115 (c 0.08, EtOH)</p>                                                                                          | <p>١-يل { حمض أسيتيك<br/>(-)-2-<br/>{(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>3-[3-(4-<br/>fluorophenyl)ureid<br/>o]-2-<br/>oxopyrrolidin-1-<br/>yl}acetic acid</p>                                                                                                   |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.40-3.52 (1H, m), 3.59 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.66 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.03 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.61-4.65 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32-7.37 (3H, m), 8.67</p> | <p>،S*٣}}-٢-(-)<br/>-٤-(R*٤-٦-فلورو<br/>٢، ٣-داي هيدرو بنزو<br/>فيوران-٥-يل)-٣-<br/>[٣-(٤-فلورو فينيل)<br/>يوريدو]-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-١-يل<br/>حمض أسيتيك (-)<br/>2-{(3S*,4R*)-4-<br/>(6-fluoro-2,3-<br/>dihydrobenzofura<br/>n-5-yl)-3-[3-(4-<br/>fluorophenyl)ureid<br/>o]-2-</p> |  | <p>٣-١٦</p> |

|                                                                                              |                                |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|--|
| (1H, s), 12.99 (1H, brs).<br>MS (ESI+) m/z: 432<br>(MH+).<br>[α]D26 = -120 (c 0.13,<br>DMSO) | oxopyrrolidin-1-yl}acetic acid |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|--|

<مثال ١٧-١>

[الصيغة الكيميائية ١٣٨]



٥ (-)-2-[(R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl-N-methylacetamide  
بيروليدين-١-يل-N-ميثيل أسيتاميد  
Fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylacetamide

١٠ تمت إضافة ١-هيدروكسي بنزو تريازول 1-Hydroxybenzotriazole (٤٦ مجم)، ميثيل أمين methylamine (٥,٥ مل، ٢ مول / لتر، محلول تتراهدرو فيوران)، و ١-إيثيل-٣-(٣-داي ميثيل أمينو بروبيل) كربودي إيميد 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (٥٣ مجم) إلى محلول من (-)-2-[(R\*4, S\*3)-3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetic acid (١٠٣ مجم) في تتراهدرو فيوران (١,٣ مل) تحت التبريد لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب

محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة ماء إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تمت تنقية البقايا بواسطة TLC سي (كلوروفوم: ميثانول = ٩ : ١)، وتم غسل المنتج الخام بداي أيزو بروبيل إيثر، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٨١ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 3.57 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 3.88–3.94 (1H, m), 4.00 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.67 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92–6.96 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J = 4.9 Hz).

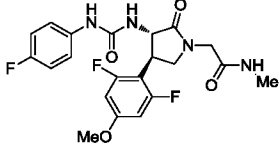
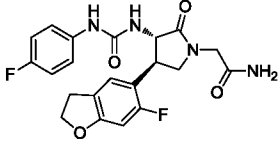
MS (ESI+) m/z: 415 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -152 (c 0.31, EtOH)

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٧-١ باستخدام مادة حمض كربوكسيلي مناظرة وأمين للحصول على الأمثلة التالية ١٧-٢ إلى ١٧-٣. تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في جدول ٨٩.

[جدول ٨٩]

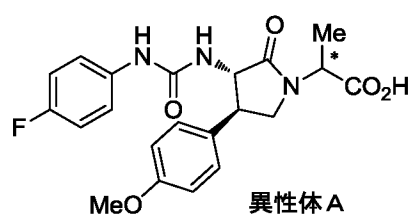
| الرقم<br>المرجعي | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|------------------|--------|-----------------|------|
|------------------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.61 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 10.4 Hz), 3.88 (2H, s), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68 (1H, brs), 6.71-6.79 (2H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.92 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.85 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 451 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -156</math> (c 0.11, EtOH)</p> | <p>(-)-2-{(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylacetamide</p> |    | <p>٢-١٧</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.27-3.39 (1H, m), 3.56 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.68-3.75 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.86</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>(-)-2-{(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylacetamide</p> |  | <p>٣-١٧</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(1H, d, J = 16.5 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.7, 8.9 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.34-7.43 (4H, m), 8.77 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 431 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D27</sub> = -145 (c 0.11, EtOH)</p> | <p>(-)-2-أسيتاميد<br/>{(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetamide</p> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

مثال ١٨-١

[الصيغة الكيميائية ١٣٩]



(-)-2-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid

(-)-2-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid

Fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-

yl}propionic acid (أيزومر A)



تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٦-١ باستخدام (-)-2-{(R\*٤, S\*٣)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester (أيزومر A) بدلاً من ٥ (-)-2-{(R\*٤, S\*٣)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester (أيزومر A) أو كسو بيروليدين-١-يل {حمض أسيتيك إيثيل إستر للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء.

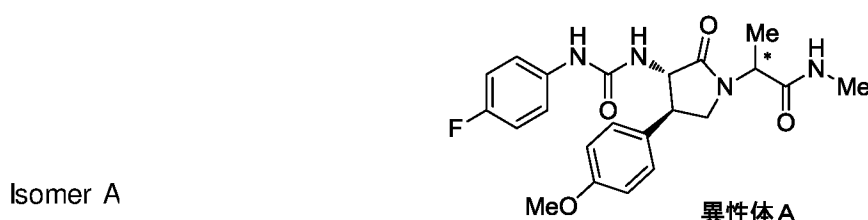
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.27-3.41 (2H, m), 3.61 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.71 (3H, s), 4.58 (1H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.6, 9.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 8.46 (1H, s), 12.8 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 416 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub>25 = -103 (c 0.33, EtOH).

١٥ حتمال ١٩-١ <

[الصيغة الكيميائية ١٤٠]



(-)-2-{(R\*٤, S\*٣)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylpropionamide (أيزومر A) بدلاً من ٢٠ (-)-2-{(R\*٤, S\*٣)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylpropionamide (أيزومر A) أو كسو بيروليدين-١-يل {حمض أسيتيك إيثيل إستر للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء.

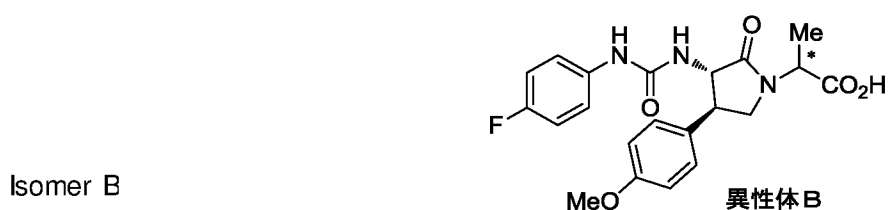
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٧-١ باستخدام (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-((4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid (أيزومر A) بدلاً من (-)-2-((R\*4, S\*3)-3-((4-fluorophenyl)ureido)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid (أيزومر B) للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.62 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.28 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.43–3.51 (1H, m), 3.68 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.48–4.55 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31–7.38 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.67 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 429(MH<sup>+</sup>).

### مثال ۲۰-۱

١٥ [الصيغة الكيميائية ١٤١]



(-)-2-{(R\*, S\*)-3-[(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid (B أيزومر)

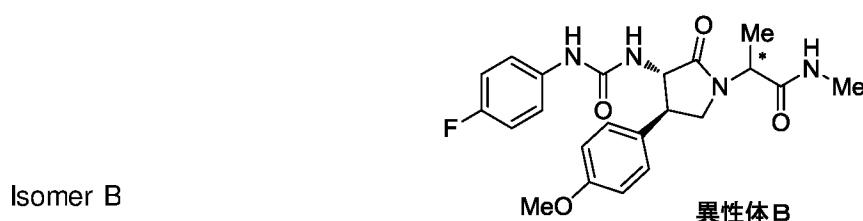
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٦-١ باستخدام (-)-٢-{(R\*٤, S\*٣)-٣-[٣-(٤-فلورو-٤-فينيل) يوريديو]-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) يوريديو}-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض بروبونيك إيثيل إستر (-)-٢-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic acid ethyl ester (أيزومر B) بدلاً من ٢-{(R\*٤, S\*٣)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريديو]-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) يوريديو}-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض أسيتيك إيثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.20 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43-3.50 (1H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.49 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.62 (1H, q, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 8.61 (1H, s), 12.9 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 416 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D25</sub> = -111 (c 0.32, EtOH)

مثال ٢١-١ <

١٥ [الصيغة الكيميائية ١٤٢]



(-)-٢-{(R\*٤, S\*٣)-٣-[٣-(٤-فلورو فينيل) يوريديو]-٤-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) يوريديو}-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل} حمض بروبونيك إيثيل إستر (-)-٢-{(3S\*,4R\*)-3-[3-(4-أميد بروبونيك إيثيل إستر)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-methyl-1-yl}propionamide (أيزومر B)



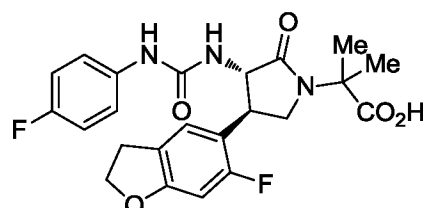
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١٦-١ باستخدام ٢- $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٣- $[(4\text{-fluorophenyl})ureido]$ -4-(4-إيثيل إستر  
فينيل) يوريدو]-٤- $\{(4\text{-methoxyphenyl})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl}\}$ -2-methylpropionic acid ethyl ester  
بدلاً من ٢- $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٣- $[(4\text{-fluorophenyl})ureido]$ -4-(4-إيثيل إستر  
أوكسو بيروليدين-١-يل) حمض بروبيونيك إيثيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.52 (3H, s), 1.53 (3H, s), 3.36 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.60-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 6.06 (1H, brs), 6.72-6.78 (2H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, brs).

.MS (ESI+) m/z: 430 (MH<sup>+</sup>)

مثال ٢٢-٢

[الصيغة الكيميائية ١٤٤]



١٥ - $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٤- $[(6\text{-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl})-3\text{-}[(4\text{-fluorophenyl})ureido]]$ -2-methylpropanoic acid  
فلورو فينيل) يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل)-٢-ميثيل حمض بروبانويك -2- $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٤- $[(6\text{-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl})-3\text{-}[(4\text{-fluorophenyl})ureido]]$ -2-methylpropanoic acid

تمت إضافة ٢ مول/ لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٢ مل) إلى محلول من ٢- $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٤- $[(6\text{-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl})-3\text{-}[(4\text{-fluorophenyl})ureido]]$ -2-methylpropanoic acid  
٢٠ - $\{(R^*4, S^*3)\}$ -٤- $[(6\text{-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl})-3\text{-}[(4\text{-fluorophenyl})ureido]]$ -2-methylpropanoic acid  
يوريدو]-٢-أوكسو بيروليدين-١-يل)-٢-ميثيل حمض بروبانويك إيثيل إستر - $\{(3S^*, 4R^*)\}$ -2-

4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-  
2-oxopyrrolidin-1-yl}-2-methylpropanoic acid ethyl ester  
ميثانول (٠,٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨  
ساعة. ١ مول/ لتر حمض هيدروكلوريك تمت إضافة إلى محلول التفاعل لتعديل الرقم  
الهيدروجيني محلول التفاعل إلى ١، وتم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض. تمت إضافة  
ماء إلى البقايا الناتجة، وتم جمع المادة المترسبة بالترشيح وتنقيتها بواسطة TLC تحضير  
(كلوروفوم: ميثانول = ١٠ : ١) للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون  
(٤,٤ مجم).

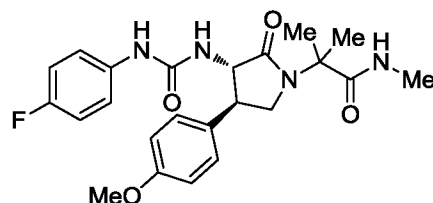
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.70 (1H, t, J = 8.3 Hz), 4.53-4.62 (3H, m), 6.64 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.70 (1H, brs), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.31-7.40 (3H, m), 8.73 (1H, brs), 12.47 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D27</sub> = -163 (c 0.09, DMSO)

<مثال ٢٣-١>

[الصيغة الكيميائية ١٤٥]



(-)-2-{(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-3-[3-(4-فلورو فينيل) يوريديو]-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو

بيروليدين-١-يل-N-، ٢-داي ميثيل بروبيون أميد -3-[3-(4- (3S\*, 4R\*)-2-(-) ٢٠



تمت إضافة ١٠٪ بالاديوم على كربون (١٠ مجم) إلى محلول من  $[(R^*4, S^*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester$  (١٠٠ مجم) في إيثانول (٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل تحت جو من الهيدروجين لمدة ١ ساعة. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على  $[(R^*4, S^*3)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-one]$  (٦٦ مجم) الناتج في

٥ لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل تحت جو من الهيدروجين لمدة ١ ساعة. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على  $[(R^*4, S^*3)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-one]$  (٦٦ مجم) الناتج في

١٠ فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل بيروليدين-٢-أون  $[(R^*4, S^*3)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-one]$  (٦٦ مجم) الناتج في

١٥ كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٩١ مجم).

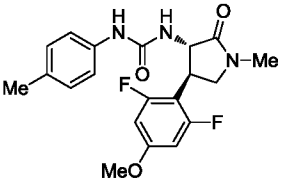
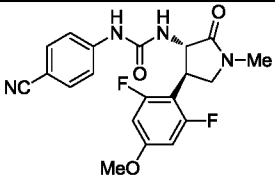
٢٠ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.81 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J = 9.8, 9.2 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 8.72 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 394 (MH<sup>+</sup>).  $[\alpha]_{D27} = -143$  (c 0.10, EtOH)

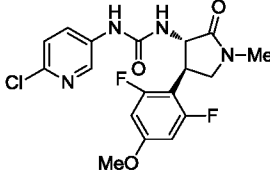
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٢٤-١ باستخدام مادة بنزيل أوكسي كربونيل منازلة وأيزوسيانات للحصول على الأمثلة التالية ٢٤-٢ إلى ٢٤-٢٤.



تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ٩٠ إلى ١٠٠.

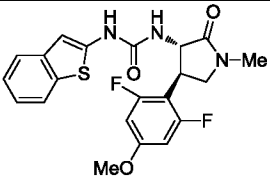
[جدول ٩٠]

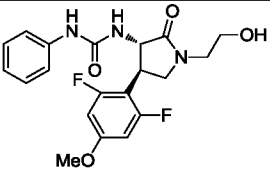
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-٢٤     |    | (-)-1-[3-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea<br>(R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl-3-(p-tolyl)urea<br>فلورو — ٤-ميثوكسي<br>فينيل)-١-ميثيل-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل]-٣-(p-توليل)<br>يوريا<br>(-)-1-<br>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 2.18 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.78 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.59 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 390 (MH+).<br>[ $\alpha$ ]D27 = -120 (c 0.14, EtOH) |
| ٣-٢٤     |  | (-)-1-[3-(4-cyanophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea<br>(R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl-3-(p-tolyl)urea<br>فلورو — ٤-ميثوكسي<br>فينيل)-١-ميثيل-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل]-٣-(p-توليل)<br>يوريا<br>(-)-1-<br>[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea   | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 2.81 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.78 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.59 (1H, s).                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.34 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 401 (MH+).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D27</sub> = -176 (c 0.11, EtOH)</p>      | <p>فلورو — ٤-ميثوكسي فينيل) (1-ميثيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل] يوريا (4-1-(-) cyanophenyl)-3- [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea</p>                                                         |                                                                                      |             |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 2.81 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.57 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.70-6.79 (2H, m), 6.94 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.24</p> | <p>(-)-1-(6-كلورو بيريدين-3-يل) (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-yl]urea</p> <p>٢، ٦-داي فلورو — ٤-ميثوكسي فينيل) (1-ميثيل-2-أوكسو بيروليدين-3-يل] يوريا (6-1-(-) chloropyridin-3-yl)-3- [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-</p> |  | <p>٤-٢٤</p> |

|                                                                               |                                                               |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--|--|
| (1H, brs).<br>MS (ESI+) m/z: 411<br>(MH+).<br>[α]D27 = -197 (c 0.11,<br>EtOH) | methoxyphenyl)-<br>1-methyl-2-<br>oxopyrrolidin-3-<br>yl]urea |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--|--|

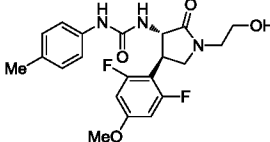
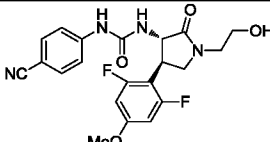
[جدول ٩١]

| مثال رقم | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                                         | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-٢٤     |  | (-)-١-(بنزو [b] ثيو<br>فين-٢-يل)-٣-<br>-٤-(R*٤, S*٣)<br>(٢, ٦-داي فلورو<br>٤-ميثوكسي<br>فينيل)-١-ميثيل-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل] يوريا 1-<br>(benzo[b]thiophen<br>-2-yl)-3-<br>[(3S*,4R*)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>1-methyl-2-<br>oxopyrrolidin-3-<br>yl]urea | 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 2.83 (3H,<br>s), 3.43 (1H, t, J = 9.8<br>Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.8<br>Hz), 3.75 (3H, s), 3.83<br>(1H, q, J = 9.8 Hz), 4.60<br>(1H, t, J = 9.8 Hz), 6.67<br>(1H, s), 6.72-6.79 (2H,<br>m), 6.84 (1H, brd, J =<br>8.0 Hz), 7.09 (1H, td, J<br>= 7.9, 1.2 Hz), 7.21<br>(1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz),<br>7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz),<br>7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz),<br>10.1 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 432 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| (MH <sup>+</sup> ).<br>[α]D <sub>29</sub> = -189 (c 0.10,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |      |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.21-3.28 (1H,<br>m), 3.35-3.44 (1H, m),<br>3.47-3.63 (4H, m),<br>3.68-3.75 (1H, m), 3.75<br>(3H, s), 4.64-4.68 (1H,<br>m), 4.77 (1H, t, J = 5.5<br>Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6<br>Hz), 6.74 (2H, d, J =<br>10.4 Hz), 6.87 (1H, t, J<br>= 7.3 Hz), 7.18 (2H, t, J<br>= 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J<br>= 7.3 Hz), 8.64 (1H, s).<br>MS (ESI <sup>+</sup> ) m/z: 406<br>(MH <sup>+</sup> ).<br>[α]D <sub>24</sub> = -88 (c 0.13,<br>EtOH) | (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea<br>فلورو-٤-ميثوكسي<br>فينيل)-١-٢-<br>هيدروكسي إيثيل)-٢-<br>أوكسو بيروليدين-٣-<br>يل]-٣-فينيل يوريا (-)<br>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea |  | ٦-٢٤ |

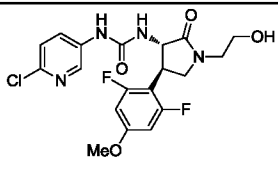
[جدول ٩٢]

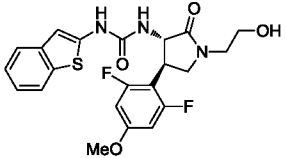
| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.18 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.45-3.62 (4H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.77 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 420 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D27} = -199</math> (c 0.12, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea</p> |    | <p>٧-٢٤</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.20-3.28 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.48-3.63 (4H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.78</p>                                                                                                                                                                                                                                            | <p>(-)-1-(4-cyano-2-fluoro-6-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea</p>         |  | <p>٨-٢٤</p> |

|                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(1H, t, J = 4.9 Hz), 6.70-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.29 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 431 (MH+).</p> <p>[α]D28 = -148 (c 0.11, EtOH)</p> | <p>يل [يوريا -4-(-)-1- cyanophenyl)-3- [(3S*,4R*)-4- (2,6-difluoro—4- methoxyphenyl)- 1-(2- hydroxyethyl)-2- oxopyrrolidin-3- yl]urea</p> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

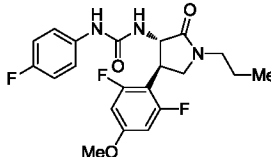
[جدول ٩٣]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                    | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٩-٢٤     |  | <p>(-)-1-(6-كلورو بيريدين-3-يل)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-ديفلورو-4-ميثوكسي فينيل)-1-(2-هيدروكسي إيثيل)-2-أوكسو بيروليدين-3-يل] يوريا -4-(-)-1- chloropyridin-3-yl)-3- [(3S*,4R*)-4-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.18-3.28 (1H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 3.0</p> |

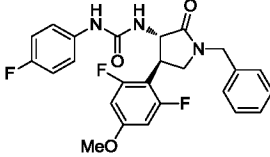
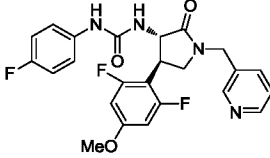
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>Hz), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.09 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 441 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>26 = -153 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>(2,6-difluoro—4-methoxyphenyl)—1-(2-hydroxyethyl)—2-oxopyrrolidin—3-yl]urea</p>                                                                                                                                                                  |                                                                                    |              |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20–3.27 (1H, m), 3.40–3.48 (1H, m), 3.50–3.64 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 4.78 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.67 (1H, s), 6.72–6.79 (2H, m), 6.87 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.1 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 462 (MH+).</p> | <p>(-)-1-(بنزو [b] ثيو فين-٢-يل)-٣-٤-(R*, S*)-٢,٦-داي فلورو —٤-ميثوكسي فينيل)-١-٢-هيدروكسي اوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا (-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro—4-methoxyphenyl)—1-(2-hydroxyethyl)—2-oxopyrrolidin—3-yl]urea</p> |  | <p>١٠-٢٤</p> |

|                                        |  |  |  |
|----------------------------------------|--|--|--|
| $[\alpha]_{D28} = -170$ (c 0.11, EtOH) |  |  |  |
|----------------------------------------|--|--|--|

[جدول ٩٤]

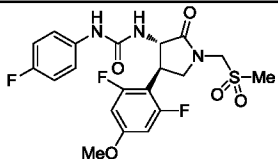
| مثال رقم | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                          | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١١-٢٤    |  | (-)-1-(S*)-4-(R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-propylpyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 0.96 (3H, t, <math>J = 7.3</math> Hz), 1.57–1.67 (2H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 3.42–3.50 (1H, m), 3.57 (1H, t, <math>J = 9.2</math> Hz), 3.62–3.70 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.14–4.23 (1H, m), 4.39–4.46 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 6.47 (2H, d, <math>J = 10.4</math> Hz), 6.70–6.77 (2H, m), 7.03–7.10 (2H, m), 7.68 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) <math>m/z</math>: 422 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D24} = -126</math> (c 0.19, EtOH)</p> |

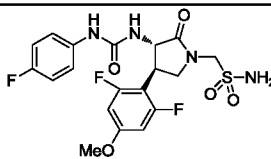


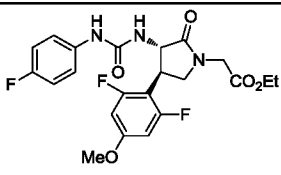
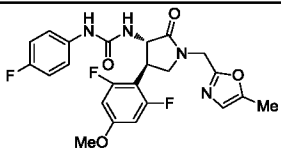
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) <math>\delta</math> 3.35-3.45 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.88 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.47 (2H, s), 4.65 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.53 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.91 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.23-7.36 (7H, m), 7.48 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).</p> <p>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub>29 = -109 (c 0.17, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-1-benzyl-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-1-benzyl-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |    | <p>١٢-٢٤</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.46 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.88 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.51 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.61-4.69 (2H, m), 6.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.74 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.03 (2H, td, J</p>                                                                                                                        | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                   |  | <p>١٣-٢٤</p> |

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                           |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>= 7.6, 2.2 Hz), 7.29-7.37 (4H, m), 7.81 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.54 (1H, q, J = 2.2 Hz), 8.74 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 470 (MH+).</p> <p>[α]D30 = -142 (c 0.10, EtOH)</p> | <p>methoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ٩٥]

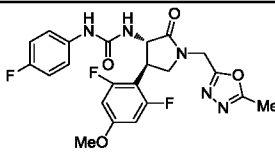
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                   | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٤-٢٤    |  | <p>(-)-1-((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxo-1-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.31 (3H, s), 3.67 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.76 (3H, s), 3.85 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.02 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 7.9 Hz), 4.71 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.82 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.77 (2H, d, J = 10.0 Hz), 7.03 (2H, dt, J = 14.5, 3.7</p> |

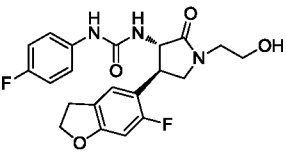
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Hz), 7.33–7.36 (2H, m),<br>8.89 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 472<br>(MH+).<br>[α]D28 = -203 (c 0.10,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                    | methyl]-2-<br>oxopyrrolidin-3-<br>yl]-3-(4-<br>fluorophenyl)urea                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |       |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d6) δ 3.68–3.90<br>(6H, m), 4.53 (1H, d, J =<br>13.5 Hz), 4.69 (1H, d, J<br>= 13.5 Hz), 4.77 (1H, t,<br>J = 10.0 Hz), 6.51 (1H,<br>d, J = 8.6 Hz), 6.76 (2H,<br>d, J = 10.4 Hz), 7.03<br>(2H, t, J = 8.6 Hz), 7.09<br>(2H, s), 7.31–7.35 (2H,<br>m), 8.81 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 473<br>(MH+).<br>[α]D25 = -120 (c 0.10,<br>EtOH) | -(R*٤, S*٣)}-(-)<br>-٤-(٢, ٦-داي فلورو-<br>٤-ميثوكسي فينيل)-<br>٣-٣-٤-فلورو<br>فينيل] يوريدو-٢-<br>أوكسو بيروليدين-١-<br>يل} ميثان سلفان أميد<br>(-)-{(3S*,4R*)-<br>4-(2,6-difluoro-<br>4-<br>methoxyphenyl)-<br>3-[3-(4-<br>fluorophenyl)ureid<br>o]-2-<br>oxopyrrolidin-1-<br>yl}methanesulfon<br>amide |  | ١٥-٢٤ |

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٦-٢٤    |    | (-)-2-{[3-(4-fluorophenyl)ureid-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid ethyl ester} (R*4-4-2, 6-difluoro-4-methoxyphenyl)-  | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.21 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.51-3.61 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 10.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.27 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.80 (3H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 8.79 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 466 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D26} = -128</math> (c 0.11, EtOH)</p> |
| ١٧-٢٤    |  | (-)-1-{[3-(4-methoxyphenyl)ureid-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetic acid ethyl ester} (R*4-4-2, 6-difluoro-4-methoxyphenyl)- | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 2.27 (3H, s), 3.49 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.59 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>(1H, q, J = 9.8 Hz), 4.44<br/>(1H, d, J = 16.5 Hz),<br/>4.64-4.71 (2H, m), 6.61<br/>(1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75<br/>(2H, d, J = 10.4 Hz),<br/>6.80 (1H, s), 7.02 (2H,<br/>t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H,<br/>dd, J = 8.6, 4.9 Hz),<br/>8.71 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 475<br/>(MH+).<br/>[α]<sub>D25</sub> = -108 (c 0.12,<br/>EtOH)</p> | <p>ميثيل]-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>(٤-فلورو فينيل) يوريا<br/>-1-(-)<br/>{(3S*,4R*)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>1-[(5-<br/>methyloxazol-2-<br/>yl)methyl]-2-<br/>oxopyrrolidin-3-<br/>yl}-3-(4-<br/>fluorophenyl)urea</p> |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

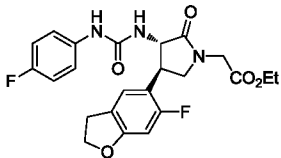
[جدول ٩٧]

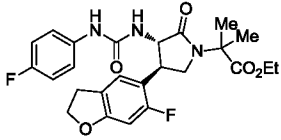
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                               | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٨-٢٤    |  | <p>(-)-1-{(3S*)-4-<br/>(R*)-4-(-)-٢-داي<br/>فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-١-[-٥-ميثيل-<br/>١، ٣، ٤-<br/>أوكساديازول-٢-يل]<br/>ميثيل]-٢-أوكسو<br/>بيروليدين-٣-يل-٣-<br/>(٤-فلورو فينيل) يوريا</p> | <p>1H-NMR (400 MHz,<br/>DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.49 (3H,<br/>s), 3.51 (1H, t, J = 9.2<br/>Hz), 3.62 (1H, t, J = 9.2<br/>Hz), 3.75 (3H, s), 3.84<br/>(1H, q, J = 9.2 Hz),<br/>4.64-4.68 (2H, m), 4.81<br/>(1H, d, J = 16.5 Hz),<br/>6.61 (1H, d, J = 8.6 Hz),</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                      |                                                                                     |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>6.76 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 8.71 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 476 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>29 = -106 (c 0.11, EtOH)</p>                                                                                                                                                                             | <p>(-)-1-<br/>{(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |                                                                                     |              |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.16-3.21 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.76 (1H, t, 5.5 Hz), 6.53-6.66 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 8.67-8.76 (1H, m).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 418</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                      |  | <p>١٩-٢٤</p> |

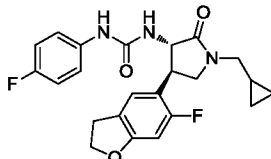
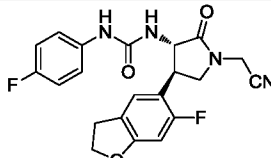
|                                           |                   |  |  |
|-------------------------------------------|-------------------|--|--|
| (MH+).<br>[α]D26 = -164 (c 0.12,<br>EtOH) | fluorophenyl)urea |  |  |
|-------------------------------------------|-------------------|--|--|

[جدول ٩٨]

| مثال رقم | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                                 | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٠-٢٤    |  | <p>(-)-2-{(3S*)}-4-(R*)-6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.21 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.10-3.16 (2H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.60 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.65-3.70 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.11-4.19 (3H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 8.81-8.84 (1H, m).</p> |

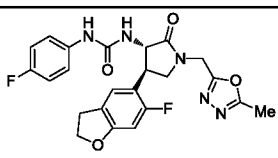
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| MS (ESI+) m/z: 460<br>(MH+).<br>[α]D <sub>27</sub> = -109 (c 0.11,<br>EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | fluorophenyl)urea                                                                                                                            |                                                                                    |       |
| 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.18 (3H,<br>t, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H,<br>s), 1.44 (3H, s), 3.12<br>(2H, t, J = 8.9 Hz),<br>3.28-3.38 (1H, m), 3.60<br>(1H, t, J = 10.1 Hz),<br>3.74 (1H, t, J = 8.9 Hz),<br>4.03-4.09 (2H, m),<br>4.53-4.57 (3H, m),<br>6.62-6.67 (1H, m), 6.66<br>(1H, d, J = 11.0 Hz),<br>7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz),<br>7.33-7.36 (3H, m), 8.70<br>(1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 488<br>(MH+).<br>[α]D <sub>27</sub> = -140 (c 0.12,<br>EtOH) | (-)-2-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureid-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methylpropanoic acid ethyl ester |  | ٢٤-٢١ |



| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                             | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٢-٢٤    |    | (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cyclopropylmethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 0.21-0.29 (2H, m), 0.49-0.55 (2H, m), 0.92-1.02 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 13.9, 7.3), 3.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 4.60 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.64-6.71 (1H, m), 6.70 (1H, J = 11.0 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.38-7.46 (3H, m), 8.77 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 428 (MH+).<br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> 27 = -159 (c 0.11, EtOH) |
| ٢٣-٢٤    |  | (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cyclopropylmethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 3.12 (2H, t, J = 9.1 Hz),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 3.29–3.34 (1H, m), 3.65 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.73–3.81 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.53–4.60 (3H, m), 6.65 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.25–7.32 (1H, m), 7.37–7.40 (3H, m), 9.32 (1H, brs). | ٢، ٣-دای هیدرو بنزو فیوران-٥-یل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cyanomethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea |  |  |
| MS (ESI+) m/z: 413(MH+).                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                        |  |  |
| [α] <sub>D</sub> 26 = -136 (c 0.11, EtOH)                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                        |  |  |

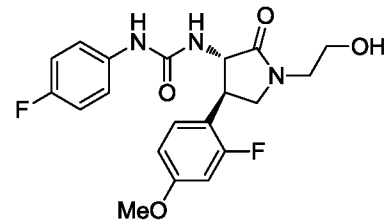
[جدول ١٠٠]

| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                       | P.D.                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٤-٢٤    |  | (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cyanomethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.49 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.29–3.37 (1H, m), 3.63 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.69–3.77 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.62–4.76 (3H, m), 6.57 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                               |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 7.01-7.06 (2H, m),<br>7.34-7.38 (3H, m), 8.64<br>(1H, s).<br>MS (ESI+) m/z:<br>470(MH+).<br>[α] <sub>D27</sub> = -126 (c 0.10,<br>EtOH) | {(3S*,4R*)-4-<br>(6-fluoro-2,3-<br>dihydrobenzofura<br>n-5-yl)-1-[(5-<br>methyl-1,3,4-<br>oxadiazol-2-<br>yl)methyl]-2-<br>oxopyrrolidin-3-<br>yl}-3-(4-<br>fluorophenyl)urea |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

مثال ٢٥-١

[الصيغة الكيميائية ١٤٧]



(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-[(٤-فلورو فينيل) يوريا - (2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٢٤-١ باستخدام [(R\*٤، S\*٣)-٤-(٢-فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر

١٠. إستر

١٠. إستر

١٠. إستر

١٠. إستر

٤(R\* ٤)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر للحصول على المركب الأصلي.

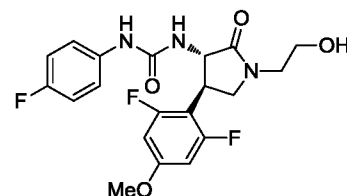
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.14-3.20 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz), 8.60 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 406 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub>27 = -118 (c 0.10, EtOH)

١٠. مثال ٢٦-١

[الصيغة الكيميائية ١٤٨]



(-)-١-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٢٤-١ باستخدام [٤(R\* ٤، S\* ٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر [(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic acid benzyl ester بدلاً من [٤(R\* ٤، S\* ٣)-٤-(٢،

٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-١-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] حمض كيراميك بنزيل  
إستر للحصول على المركب الأصلي.

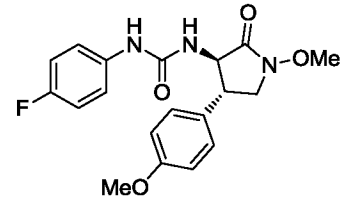
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21-3.30 (1H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.48-3.62 (4H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 8.68 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 424 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub>27 = -139 (c 0.11, EtOH)

١٠. مثال ٢٧-١

[الصيغة الكيميائية ١٤٩]



(+)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(S\*, R\*)-١-ميثوكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل] يوريا (3R\*, 4S\*)-1-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ١٥

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام (S\*, R\*)-١-ميثوكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (3R\*, 4S\*)-1-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid بدلاً من (S\*, R\*)-١-ميثوكسي-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي للحصول على المركب الأصلي. ٢٠

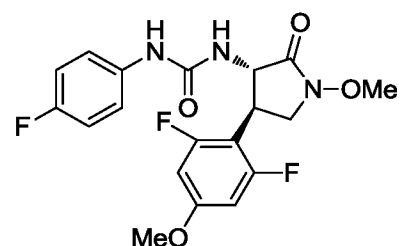
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.74–3.82 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 8.5, 8.2 Hz), 6.08 (1H, brs), 6.79 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (2H, q, J = 4.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.50 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 374 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D27</sub> = +144 (c 0.12, EtOH)

<مثال ٢٧-٢>

[الصيغة الكيميائية ١٥٠]



١٠

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea  
بيروليدين-٣-يل-٣-[(٤-فلورو فينيل) يوريا 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ١-١ باستخدام (R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي-١-فينيل) ٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea بدلاً من (R\*٤، S\*٣)-٤-(٢، ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي-١-فينيل) ٢-أوكسو بيروليدين-٣-حمض كربوكسيلي للحصول على المركب الأصلي.

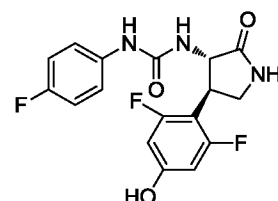
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.54-3.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 4.46 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 410 (MH<sup>+</sup>). ٥

[α]<sub>D</sub>25 = -208 (c 0.20, EtOH)

<مثال ٢٨-١>

[الصيغة الكيميائية ١٥١]



١٠ (-)-1-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-هيدروكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-

٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا 4-(2,6-Difluoro-4-

hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

تمت إضافة ١٠٪ بالاديوم على كربون (٤٩ مجم) إلى محلول من ١-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-

(بنزيل أوكسي-٢, ٦-داي فلورو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا

1-[(3S\*,4R\*)-4-[4-(benzyloxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-

yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (٤٩٠ مجم) في إيثانول (١٠ مل) تحت جو أرجون لإنتاج

محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من الهيدروجين لمدة ٤

ساعات. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت، وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤: ١ متبوعاً

بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٣٨٣ مجم). ٢٠

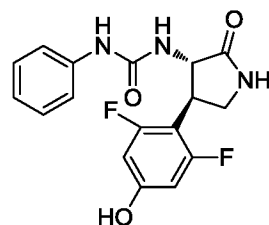
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23-3.28 (1H, m), 3.41 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.41 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 366 (MH<sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub>28 = -151 (c 0.1, EtOH)

مثال ٢٨-٢<

[الصيغة الكيميائية ١٥٢]



١٠ ١-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢-داي فلورو-٤-هيدروكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-فينيل يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea

١٥ تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٢٨-١ باستخدام ١-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢-بنزيل أوكسي-٢-داي فلورو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-فينيل يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(4-بنزيل أوكسي-٢-داي فلورو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-فينيل يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-4-(4-benzyloxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea بدلاً من ١-[(R\*<sup>٤</sup>, S\*<sup>٣</sup>)-٤-(٢-بنزيل أوكسي-٢-داي فلورو فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-فينيل يوريا للحصول على المركب الأصلي.

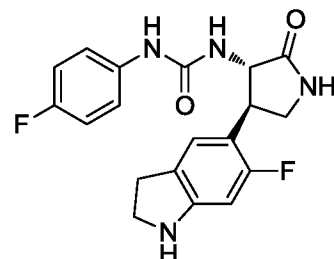
٢٠ <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.30 (1H, m), 3.42 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.74 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.41-6.47 (3H, m), 6.86 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.32



(2H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.35 (1H, brs).  
MS (ESI+) m/z: 348 (MH+)

<مثال ٢٨-٣>

[الصيغة الكيميائية ١٥٣]



٥

(-)-1-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٦-فلورو إندولين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو  
فلورو فينيل) يوريا ١-2-[(3S\*,4R\*)-4-(6-Fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

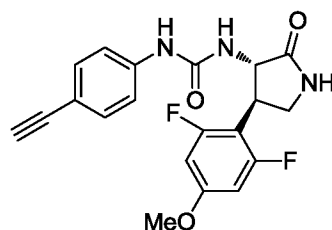
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٢٨-١ باستخدام ١-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(١-بنزيل-٦-فلورو  
إندولين-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا ١-2-[(3S\*,4R\*)-4-(6-Fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea بدلاً من ١-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-بنزيل أوكسي-٢, ٦-داي فلورو  
فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا للحصول على المركب الأصلي.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.11 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.35-3.44 (3H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 5.68 (1H, br), 6.20 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.55 (1H, s).  
MS (ESI+) m/z: 373 (MH+).

[α]<sub>D</sub>27 = -202 (c 0.12, EtOH) ٢٠

مثال ٢٨-٤ <

[الصيغة الكيميائية ١٥٤]



(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethynylphenyl)urea

٥ [يل-٣-(٤-إيثينيل فينيل) يوريا 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethynylphenyl)urea

تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (١ مجم) إلى محلول من ١-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethynylphenyl)urea

فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-٤-[(تري ميثيل سيليل) إيثينيل]

فينيل { يوريا 4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethynylphenyl)urea

١٠ oxopyrrolidin-3-yl]-3-{4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}urea (٦٦ مجم) في

ميثانول (١,٤ مل) تحت التبريد بالتلج لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية

البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ١ : ١، أسيتات إيثيل،

وأسيتات إيثيل: ميثانول = ٤ : ١ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة

١٥ عديمة اللون (٤٤ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27-3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, J =

9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, ddd, J = 11.0, 9.2, 9.2 Hz), 3.98 (1H,

s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.77

(2H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, s),

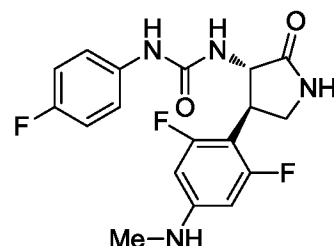
٢٠ 8.89 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 386 (MH<sup>+</sup>).

$$[\alpha]_{D28} = -147 \text{ (c 0.11, EtOH)}$$

مثال ٢٨-٥<

[الصيغة الكيميائية ١٥٥]



- ٥ (-)-1-{(R\*4, S\*3)-4-[2,6-Difluoro-4-(4-fluorophenyl)ureido]-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea (methylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}
- تمت إضافة تري فلورو حمض أسيتيك (١ مل) إلى (٣، ٥-داي فلورو-4-{(R\*3, S\*4)-4-[2,6-Difluoro-4-(4-fluorophenyl)ureido]-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea (methylamino)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}
- ١٠ بيوتيل إستر 5-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-{(3R\*,4S\*)-4-[2,6-Difluoro-4-(4-fluorophenyl)ureido]-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea (methylamino)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}
- ١٥ التوالى، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٣٠ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.63 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.25 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.37 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.67 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.16 (2H, d, J = 12.0 Hz), 6.21 (1H, d, J =

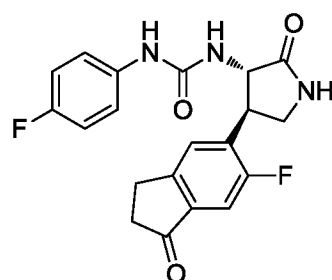
4.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99–7.04 (2H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.61 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 379 (MH+).

$[\alpha]_{D24} = -54$  (c 0.14, EtOH)

٥  $\leq$  مثال ٢٨-٦

[الصيغة الكيميائية ١٥٦]



١-[(3S\*,4R\*)-4-(6-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea  
بيروليدين-٣-يل-٣-[(٤-فلورو فينيل) يوريا 1-oxo-6-fluoro-4-(3S\*,4R\*)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

تمت إضافة كاشف ديس-مارتن Dess-Martin reagent (١٤ مجم) إلى محلول من ١-[(3S\*,4R\*)-4-(6-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (١٣ مجم) في خليط من داي كلورو ميثان (٠,٦٦ مل) وأسيتونيتريل (٠,٦٦ مل) تحت جو أرجون تحت التبريد لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض،

١٥ ٢٠



فلورو فينيل) يوريدو]-٥-أوكسو بيروليدين-٣-يل} فينيل تراي فلورو ميثان سلفانات -3,5-difluoro-4-[(3R\*,4S\*)-4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl}phenyl trifluoromethanesulfonate

تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٧٠م° تحت جو أرجون لمدة ٣ ساعات. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت وتم غسلها بأسيتات إيثيل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤: ١، أسيتات إيثيل، وأسيتات إيثيل: ميثانول = ٩: ١ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٩٢ مجم).

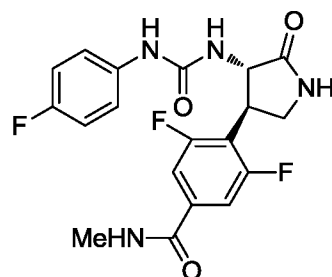
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.88 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35–3.39 (1H, m), 3.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98–7.03 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29–7.33 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 421 (MH+).

$$[\alpha]_{D28} = -111 (c\ 0.1, EtOH)$$

۱۵ <مثال ۲۹-۲>

[الصيغة الكيميائية ١٥٨]



(-) ٣، ٥-دای فلورو-٤-{(S\* ٤، R\* ٣)}-٤-٣-(٤-فلورو فینیل) یوریدو-٥-اُکسو بیرولیدین-٣-یل-N-میتیل بنز آمید  
 (-) 3,5-Difluoro-4-{(3R\*,4S\*)-4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-N-methylbenzamide ٢٠



(١٥٠ مجم) في N، N-داي ميثيل فورماميد (٣ مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل عند ٨٠° لمدة ٥ ساعات. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١ متبوعًا بأسيتات إيثيل)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٠٠ مجم). ٥

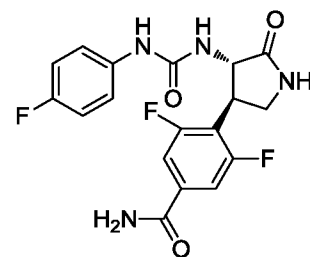
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.33–3.38 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.95 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 7.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98–7.04 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.18 (1H, s), 8.75 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 375 (MH<sup>+</sup>). ١٠

[α]<sub>D</sub>28 = -145 (c 0.1, EtOH)

حتمال مرجعي ٣١-١<

[الصيغة الكيميائية ١٦٠]



١٥ (-)-٣، ٥-داي فلورو-٤-[(S\*٤، R\*٣)-٤-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريدو]-٥-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-بنز أميد  
(-)-3,5-Difluoro-4-[(3R\*,4S\*)-4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl]benzamide

تمت إضافة ٢ مول / لتر محلول هيدروكسيد صوديوم مائي (٠,٢١ مل) إلى محلول من (-)-١-  
[(-)-٣، ٤-سيانو-٢، ٦-داي فلورو فينيل]-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل-٣-٤-

٢٠ فلورو فينيل) يوريا -2-(4-cyano-2,6-difluorophenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(-)



oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (١٦٠ مجم) في ميثانول (٤ مل) تحت جو أرجون لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب محلول التفاعل تحت التسخين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تمت إضافة ١ مول/لتر حمض هيدروكلوريك (١ مل) إلى محلول التفاعل لجعل محلول التفاعل حمضي (الرقم الهيدروجيني: ١)، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتم تجفيفه فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (هكسان: أسيتات إيثيل = ٤ : ١، أسيتات إيثيل، وأسيتات إيثيل: ميثانول = ٩٥ : ٥ بالدور)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٣٧ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.34-3.41 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.74 (1H, s).

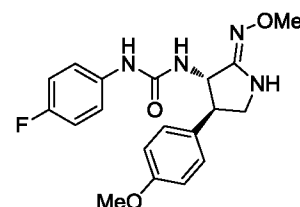
MS (ESI-) m/z: 391 (M-H)-.

HRESIMS (-) : 391.10226 (called as C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 391.10180).

[α]<sub>D</sub>28 = -130 (c 0.1, EtOH) ١٥

<مثال مرجعي ٣٢-١>

[الصيغة الكيميائية ١٦١]



(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(3S\*,4R\*,Z)-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea (٤-ميثوكسي إمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٣-[(3S\*,4R\*,Z)-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*,Z)-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea ٢٠

(methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

تمت إضافة ١٠٪ بالاديوم على كربون (٢٢ مجم) إلى محلول من [(Z, R\*٤, S\*٣)-٢- (ميثوكسي إمينو)-٤- (٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل] حمض كرباميك بنزيل إستر

[(3S\*,4R\*,Z)-2-(methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-

yl]carbamic acid benzyl ester (٢٢٣ مجم) في إيثانول (١٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل.

٥ تم تقليب محلول التفاعل تحت جو من الهيدروجين لمدة ١ ساعة. تم ترشيح محلول التفاعل فوق طبقة سيليت، وتمت إزالة ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على (Z, R\*٤, S\*٣)-

٣-أمينو-٤- (٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٢-أون O-ميثيل أوكسيم (3S\*,4R\*,Z)-3-amino-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one O-methyloxime في صورة مادة

صلبة بيضاء. ٤ تمت إضافة فلورو فينيل أيزوسيانات (٦٨,٣ ميكرو لتر) إلى محلول من

١٠ المتحصل عليه من (Z, R\*٤, S\*٣)-٣-أمينو-٤- (٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٢-أون O-

ميثيل أوكسيم (3S\*,4R\*,Z)-3-amino-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one O-methyloxime (١٤٠ مجم) في تتراهدرو فيوران (٢ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تقليب

محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. تم تركيز محلول التفاعل تحت ضغط

منخفض، ومن ثم تمت تنقية البقايا بواسطة كروماتوجراف عمود هلام سيليك (أسيئات إيثيل:

١٥ ميثانول = ١٠: ١)، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (١٥٦ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.13 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30

(1H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, t,

J = 9.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5

Hz), 6.99- 7.05 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.36 (2H, m),

8.45 (1H, s). ٢٠

MS (ESI+) m/z: 373 (MH<sup>+</sup>).

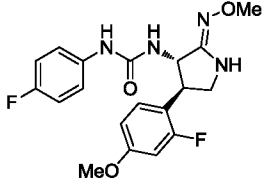
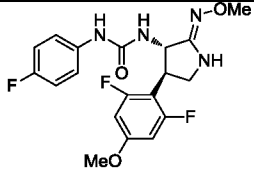
[α]<sub>D28</sub> = -72 (c 0.31, DMSO)

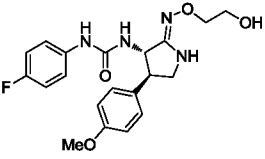
تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٣٢-١ باستخدام مادة إمينو مناظرة وأيزوسيانات للحصول

على الأمثلة التالية ٣٢-٢ إلى ٣٢-٢٠.

تم عرض البنيات والبيانات الطيفية لها في الجداول ١٠١ إلى ١٠٧.

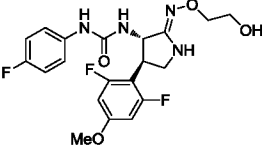
[جدول ١٠١]

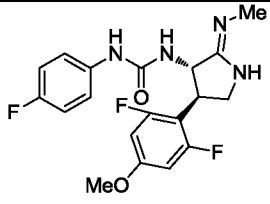
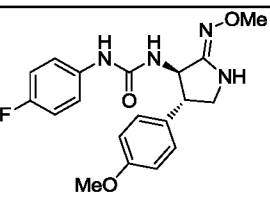
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                         | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢-٣٢     |    | (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 3.08-3.15 (1H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.97 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 8.48 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 391 (MH+).<br>[ $\alpha$ ] <sub>D29</sub> = -50 (c 0.10, EtOH) |
| ٣-٣٢     |  | (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 3.26-3.46 (2H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, t, J = 9.2 Hz)                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 8.56 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 409 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub>27 = -67 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                   | <p>بيروليدين-٣-يل-٣- (٤-فلورو فينيل) يوريا</p> <p>(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                             |                                                                                      |      |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.48-3.58 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.45 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 8.45 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 403</p> | <p>(-)-1-(٤-فلورو فينيل)-٣-((٣S*, ٤R*, Z)-2-(هيدروكسي ايثوكسي) ايمينو-4-(4-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل) يوريا</p> <p>(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(hydroxyethoxy)imino]-4-(4-methoxyphenyl)p</p> |  | ٤-٣٢ |

|                                          |                     |  |  |
|------------------------------------------|---------------------|--|--|
| (MH+).<br>[α]D28 = -86 (c 0.36,<br>EtOH) | yrrolidin-3-yl}urea |  |  |
|------------------------------------------|---------------------|--|--|

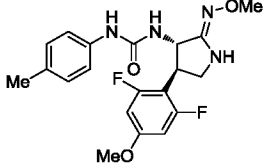
[جدول ١٠٢]

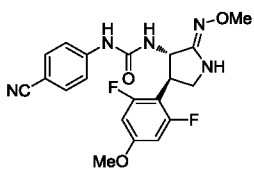
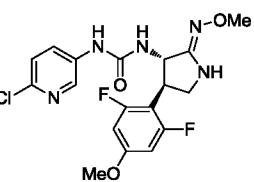
| مثال رقم | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                          | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٥-٣٢     |  | (-)-1-(S*), (Z)-4-(R*), 6-اي فلورو-2-ميثوكسي فينيل-2-هيدروكسي [إيثوكسي] بيروليدين-3-يل-3-(4-فلورو فينيل) يوريا (-)-1-[(2-(2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-hydroxyethoxy)imino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.50-3.62 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80-3.82 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 6.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.79 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 8.56 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 439 (MH+).</p> <p>[α]D27 = -105 (c 0.10, EtOH)</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 2.68 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.35-3.51 (2H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 5.04 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.96-6.03 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.71 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 8.53 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D28} = -205</math> (c 0.10, EtOH).</p> | <p>١- (R*٤, S*٣)- (Z)-٤- (٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢- (ميثيل ايمينو) بيروليدين-٣-يل- (٤-فلورو فينيل) يوريا 1- [(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methylimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |    | <p>٦-٣٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.13 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5</p>                                                                                             | <p>(+)-١- (٤-فلورو فينيل)-٣- (R*٣, S*٤)- (Z)-٢- (ميثوكسي ايمينو) بيروليدين-٣-يل- (٤-فلورو فينيل) يوريا (+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R*,4S*,Z)-2-(methoxyimino)-</p>                                                            |  | <p>٧-٣٢</p> |

|                                                                                                          |                                         |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|--|
| Hz), 7.32-7.36 (2H, m),<br>8.45 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 373 (MH+).<br>[α]D27 = +100 (c 0.15,<br>EtOH) | 4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|--|

[جدول ١٠٣]

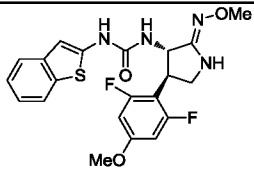
| مثال رقم | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                           | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٨-٣٢     |  | (-)-1-[(3S*, 4R*, Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (3H, s), 3.25-3.31 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.53 (1H, q, J = 9.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.67-6.74 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 405 (MH+).</p> <p>[α]D27 = -102 (c 0.11, EtOH)</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |                                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.56-3.65 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.76 (2H, m), 6.77-6.84 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 416 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D28} = -69</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]urea</p>        |    | <p>٩-٣٢</p>  |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.25-3.35 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.58-3.66 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.80 (3H, m), 6.81 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H,</p>                                                                                                                                        | <p>(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]urea</p> |  | <p>١٠-٣٢</p> |



|                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.32<br>(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.94<br>(1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 426 (MH+).<br>[α] <sub>D</sub> 26 = -66 (c 0.13,<br>EtOH) | 3-yl)-3-<br>[(3S*,4R*,Z)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-<br>(methoxyimino)p<br>yrrolidin-3-<br>yl]urea |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

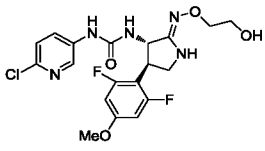
[جدول ١٠٤]

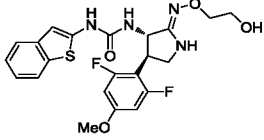
| مثال رقم | البنية                                                                              | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                                                                                               | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١١-٣٢    |  | (-)-١-(بنزو [b] ثيو<br>فين-٢-يل)-٣-<br>-(Z, R*٤, S*٣)]<br>٤-(٢, ٦-داي<br>فلورو-٤-ميثوكسي<br>فينيل)-٢-(ميثوكسي<br>إمينو) بيروليدين-٣-<br>يل [يوربا -1-(-)<br>(benzo[b]thiophe<br>n-2-yl)-3-<br>[(3S*,4R*,Z)-4-<br>(2,6-difluoro-4-<br>methoxyphenyl)-<br>2-<br>(methoxyimino)p | 1H-NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.27-3.33<br>(1H, m), 3.60 (3H, s), 3.44<br>(1H, t, J = 9.2 Hz), 3.62-<br>3.71 (1H, m), 3.74 (3H, s),<br>5.09 (1H, dd, J = 9.8, 9.2<br>Hz), 6.66 (1H, s), 6.70-<br>6.76 (2H, m), 6.81-6.87<br>(2H, m), 7.08 (1H, td, J =<br>7.9, 1.2 Hz), 7.20 (1H, td,<br>J = 7.9, 1.2 Hz), 7.51 (1H,<br>d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d,<br>J = 7.9 Hz), 9.93 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 447 (MH+). |

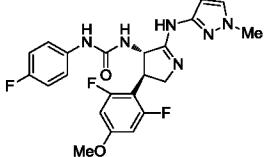


|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>= 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.6, 8.6 Hz), 6.68-6.77 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.14 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 446 (MH+).</p> <p><math>[\alpha]_{D25} = -88</math> (c 0.10, EtOH)</p> | <p>إيثوكسي (إمينو) بيروليدين-٣-يل} يوريا (-)-1-(4-cyanophenyl)-3-{{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}urea</p> |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[جدول ١٠٥]

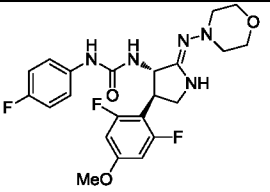
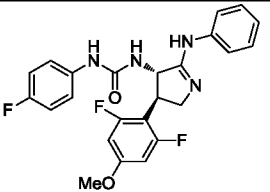
| مثال رقم | البنية                                                                               | الاسم الكيميائي                                                                                                                                                                                   | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ١٤-٣٢    |  | <p>(-)-١-(٦-كلورو بيروليدين-٣-يل)-٣-{{(Z, R*٤, S*٣)}}-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-[(٢)-هيدروكسي إيثوكسي إمينو] بيروليدين-٣-يل} يوريا (-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-{{(3S*,4R*,Z)-4-</p> | <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 3.27-3.32 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.52-3.67 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 5.5 Hz) 4.45 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.76 (2H, m), 6.78-6.83 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.32 (1H, d, J =</p> |

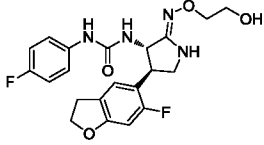
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>3.0 Hz), 9.00 (1H, s).<br/>MS (ESI+) m/z: 456 (MH+).<br/>[α]<sub>D27</sub> = -71 (c 0.10, EtOH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-<br/>2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}urea</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                    |              |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27-3.35 (1H, m), 3.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.52-3.60 (2H, m), 3.67 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.46 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 6.66 (1H, s), 6.70-6.77 (2H, m), 6.80 (1H, brd, J = 9.2 Hz), 6.821 (1H, s), 7.08 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.89 (1H, s).</p> | <p>(-)-١-(بنزو [b] ثيو<br/>فين-٢-يل)-٣-<br/>{(Z, R*٤, S*٣)}<br/>٤-(٢, ٦-داي<br/>فلورو-٤-ميثوكسي<br/>فينيل)-٢-<br/>هيدروكسي إيثنوكسي<br/>إمينو] بيروليدين-٣-<br/>يل { يوربا 1-(-)<br/>(benzo[b]thiophe<br/>n-2-yl)-3-<br/>{(3S*,4R*,Z)-4-<br/>(2,6-difluoro-4-<br/>methoxyphenyl)-<br/>2-[(2-<br/>hydroxyethoxy)im<br/>ino]pyrrolidin-3-</p> |  | <p>١٥-٣٢</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                          |                                                                                    |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| MS (ESI+) m/z: 477 (MH+).<br>[α]D29 -91 (c 0.12, EtOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | yl}urea                                                                                                                                  |                                                                                    |       |
| 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.50-3.73 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.04 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, s), 8.72 (1H, s).<br>MS (ESI+) m/z: 459 (MH+).<br>[α]D24 = -30 (c 0.16, EtOH) | (-)-1-{(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrrol-4-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea |  | ١٦-٣٢ |

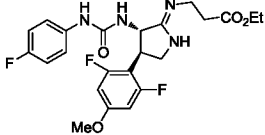
[جدول ١٠٦]

| مثال رقم | البنية | الاسم الكيميائي | P.D. |
|----------|--------|-----------------|------|
|----------|--------|-----------------|------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                      |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 2.74-2.84 (4H, m), 3.57-3.83 (10H, m), 5.46 (1H, brs), 5.95 (1H, brs), 6.46 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 9.11 (1H, brs).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 464 (MH<sup>+</sup>).</p> <p><math>[\alpha]_{D24} = -31</math> (c 0.14, EtOH)</p> | <p>(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(morpholinoimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |    | <p>١٧-٣٢</p> |
| <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 3.52-3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.99-4.08 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.72 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.22 (2H, t, J</p>                                                            | <p>(-)-1-[(3R*,4S*)-3-(4-fluorophenyl)urea-2-(morpholinoimino)pyrrolidin-3-yl]-5-(phenyl)-4-methoxyphenyl-6-dai</p>   |  | <p>١٨-٣٢</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>= 7.9 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 455 (MH+).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-(phenylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-4-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea</p>                                                                                                                                                              |                                                                                    |              |
| <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.08-3.17 (3H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.54 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.95 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 8.73 (1H, s).</p> <p>MS (ESI+) m/z: 433 (MH+).</p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -137 (c 0.14, EtOH)</p> | <p>(S*)-1-(-)-6-4-(Z, R*)-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل]-٢-(هيدروكسي ايثوكسي) ايمينو] بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا -1-((3S*,4R*,Z)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea</p> |  | <p>١٩-٣٢</p> |

[جدول ١٠٧]

| مثال رقم | البنية                                                                             | الاسم الكيميائي                                                                                                                         | P.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ٢٠-٣٢    |  | <p>٣-(Z)-{3S,4R}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]pyrrolidin-2-ylidene}amino)propanoic acid ethyl ester</p> | <p>1H-NMR (DMSO-D6) <math>\delta</math>:<br/>           1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz),<br/>           2.65 (2H, t, J = 7.3 Hz),<br/>           3.42-3.53 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.75 (3H, s),<br/>           3.86-3.93 (1H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 5.18 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8.99 (1H, s).<br/>           MS (ESI+) m/z: 479 (MH+).</p> |

حتمال مرجعي ٣٣-١

[الصيغة الكيميائية ١٦٢]



٥ تمت إضافة ماء (١,٣٥ مل) وتراي فلورو حمض أسيتيك trifluoroacetic acid (١٣٥ ميكرو لتر) إلى محلول من ١-((Z, R\*٤, S\*٣)-٢-[[t-بيوتيل داي ميثيل سيليل] أوكسي] إمينو)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل)-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا 2-((3S\*,4R\*,Z)-1-[[tert-butyl dimethylsilyl]oxy]imino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea (٢٩٠ مجم) في ١، ٤-دايوكسان 1,4-dioxane (١,٥ مل) لإنتاج محلول تفاعل. تم تغليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. بعد ذلك، تمت إضافة محلول كربونات هيدروجين صوديوم مائي مشبّع إلى محلول التفاعل تحت التبريد بالتلج، وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتم تجفيفها فوق سلفات صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل البقايا بداي أيزو بروبيل إيثر، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة بيضاء (٢١٢ مجم).

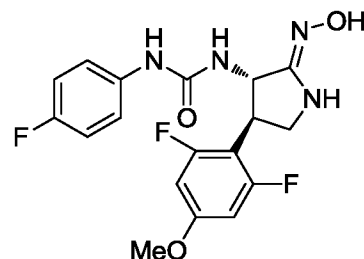
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.19 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.30 (1H, q, J = 8.7 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.80 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.43 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04–7.10 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36–7.40 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (ESI+)  $m/z$ : 359 (MH<sup>+</sup>).

$$[\alpha]_{\text{D}29} = -95 \text{ (c 0.30, EtOH)}$$

مثال مرجعي ٣٣-٢<

[الصيغة الكيميائية ١٦٣]



(-)-١-(Z, R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(هيدروكسي إمينو)

٥ بيروليدين-٣-يل)-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea

4-methoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea

تم تنفيذ الطريقة نفسها كما في مثال ٣٣-١ باستخدام ١-(Z, R\*٤, S\*٣)-٢-((tert-butyl)dimethylsilyloxy]imino}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-

داي ميثيل سيليل) أوكسي] إمينو}-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل)-

١٠ ٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا (tert-butyl)dimethylsilyloxy]imino}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-

butyldimethylsilyloxy]imino}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-

3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea بدلاً من ١-(Z, R\*٤, S\*٣)-٢-((tert-butyl)dimethylsilyloxy]imino}-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-

ميثيل سيليل) أوكسي] إمينو}-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل) بيروليدين-٣-يل)-٣-(٤-فلورو فينيل)

يوريا للحصول على المركب الأصلي.

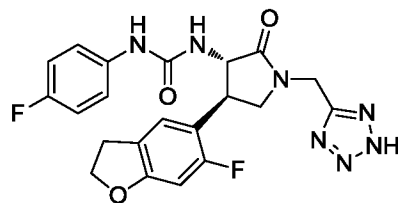
١٥ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.42 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.49-3.57 (1H, m), 3.75 (3H, s), 5.02 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

٢٠ [α]<sub>D26</sub> = -21 (c 0.10, EtOH)

حتمال مرجعي ٣٤-١<

[الصيغة الكيميائية ١٦٤]



(-)-١-[(R\*٤، S\*٣)-١-[(H٢-تترا زول-٥-يل) ميثيل]-٤-(٦-فلورو-٢، ٣-داي هيدرو

بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) يوريا 1-(-) ٥

{(3S\*,4R\*)-1-[(2H-Tetrazol-5-yl)methyl]-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea

تمت إضافة أزيد صوديوم Sodium azide (٢٢ مجم)، تري إيثيل أمين (٤٧ ميكرو لتر)،

وحمض أسيتيك (١٩ ميكرو لتر) إلى محلول من ١-[(R\*٤، S\*٣)-١-(سيانو ميثيل)-٤-(٦-

فلورو-٢، ٣-داي هيدرو بنزو فيوران-٥-يل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-فلورو فينيل) ١٠

يوريا 1-[(3S\*,4R\*)-1-(cyanomethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-

5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (٣٥ مجم) في خليط من

تولين (٨٥٠ ميكرو لتر) وN، N-داي ميثيل فورماميد (٥٠٠ ميكرو لتر) لإنتاج محلول تفاعل.

تم تقليص محلول التفاعل عند ١٢٥°م لمدة ٢ ساعة. تم السماح لمحلول التفاعل أن يبرد إلى درجة

حرارة الغرفة، تمت إضافة ١٠٪ محلول حمض ستريك مائي، وتم استخلاص الخليط باستخدام ١٥

أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي على التوالي، وتم تجفيفها فوق سلفات

صوديوم مائية. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، وتم غسل المنتج الخام الناتج بداي إيثيل

إيثر، للحصول على المركب الأصلي في صورة مادة صلبة ذات لون بني باهت (٢٤ مجم).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.31-3.35

(1H, m), 3.64 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.71-3.78 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = ٢٠

9.2 Hz), 4.70-4.76 (2H, m), 4.85-4.89 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 9.2

Hz), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.34-7.40 (3H, m),

8.67 (1H, s), 16.47 (1H, brs).  
MS (ESI+) m/z: 456(MH+).

$[\alpha]_{D26} = -120$  (c 0.09, EtOH)

فيما يلي، سيتم عرض النتائج التي تدعم توفر المركب وفقاً للاختراع الحالي بالإشارة إلى الأمثلة الاختبارية. ٥

حتمال اختباري <١

قياس اختبار النشاط المعزز لـ FPRL1 بشري

(١-١) بناء ناقل التعبير expression vector عن FPRL1 بشري

١٠ تم التمثيل لـ FPRL بشري (متوالية برقم هوية: ٣) في تفاعل بي سي آر PCR لـ سي دنا cDNA مشتق من سلالة خلايا لوكيميا وحيدة النواة THP- monocytic leukemia cell line 1 (ATCC ، TIB-202) كقالب template باستخدام بادئ أمامي forward primer تم عرضه في متوالية برقم هوية: ١، تم عرض بادئ عكسي reverse primer في متوالية برقم هوية: ٢، و 2 KOD-plus-ver. (KOD-211 ، TOYOBO CO ، LTD). تم هضم منتج PCR الذي تم تضخيمه وناقل برمجة بي سي إم في pCMV (٢١٢٢٢٠ ، STRATAGENE) باستخدام ١٥ Hind III (1060A ، Takara Bio Inc) و XhoI (1094A ، Takara Bio Inc)، وتم إلحاق المادة الناتجة المهضومة resultant digest بالنسخة الثانية العالية من الإلحاق (LGK-201 ، TOYOBO CO ، LTD). تم تحويل منتج الإلحاق ligation product إلى DH5 $\alpha$  (DNA- 901 ، TOYOBO CO ، LTD)، تم زراعته على ١٠٠ ميكرو جرام/ مل وسط إل بي LB يحتوي على كاناميسين kanamycin، وتمت تقيته باستخدام طاقم ماكسي بلازميد عالي السرعة ٢٠ HiSpeed Plasmid Maxi Kit (١٢٦٦٢ ، كوياجين QIAGEN).

(٢-١) إنشاء ناقل تعبير G $\alpha$ 15 بشري

تم تضخيم G $\alpha$ 15 البشري (متوالية برقم هوية: ٦) في تفاعل PCR لـ cDNA مشتق من سلالة خلايا لوكيميا وحيدة النواة HL-60 (ATCC ، CCL-240) كقالب باستخدام بادئ أمامي موضَّح

في متوالية برقم هوية: ٤، تم توضيح البادئ العكسي في متوالية برقم هوية: ٥، و-KOD-plus-  
Hind III ver. 2. تم هضم منتج PCR الذي تم تضخيمه وناقل برمجة pCMV باستخدام  
XhoI، وتم ربط المادة الناتجة المهضومة باستخدام بالنسخة الثانية العالية من الإلحاق ver. 2.  
تم تحويل منتج الإلحاق إلى DH5 $\alpha$ ، تمت زراعته على ١٠٠ ميكرو جرام/ مل من وسط LB  
يحتوي على كاناميسين، وتمت تنقيته باستخدام طاقم ماكسي بلازميد عالي السرعة.

٥

#### (١-٢) طرق زراعة والزرعة الفرعية لـ HEK293

تمت زراعة HEK293 (JCRB9068، نيبيو NIBIO) في حاضنة عند ٥٠٪ CO<sub>2</sub> و ٣٧°  
باستخدام ديه إم إيه إم DMEM (١١٨٨٥-٠٩٢، جيبكو GIBCO) يحتوي على ١٠٪ إف بي  
إس FBS و ١ ضعف من بنسلين Penicillin -ستربتومايسين Streptomycin (١٥١٤٠-  
١٢٢، GIBCO). تم إجراء الزراعة الفرعية بحسب الآتي: عندما بلغت نسبة تجمع الخلايا ٨٠  
إلى ٩٠٪ تم غسلها باستخدام PBS(-)، فصلها باستخدام ٠,٢٥٪ تريپسين Trypsin -إديتا  
EDTA (٢٥٢٠٠-٠٧٢، GIBCO)، طردها مركزياً، إعادة تعليقها في وسط جديد، ومن ثم تم  
بزرها في طبق مغلف بكولاجين من النوع ١ (٤٠٢٠-٠١٠، IWAKI) بنسبة إنقسام تبلغ ٨ : ١  
(تمت زراعته لمدة ٣ أيام).

١٠

#### (٢-٢) إدخال FPRL1 بشري ونواقل التعبير الوراثي عن G $\alpha$ 15

١٥

تم غسل HEK293 الذي بلغت نسبة تجمعه ٨٠ إلى ٩٠٪ باستخدام بي بي إس PBS(-)،  
فصله باستخدام ٠,٢٥٪ تريپسين-EDTA، طرده مركزياً، وإعادة تعليقه في وسط جديد باستثناء ١  
ضعف من بنسلين-ستربتومايسين. تم تلقيح الخلايا في طبق ذو ٦ عيون مغلف بكولاجين من  
النوع ١ (٤٨١٠-٠١٠، IWAKI) إلى ٥ × ٥١٠ خلية / ٢,٥ مل/ عين وتمت زراعته طوال  
الليل. في اليوم التالي، تم إدخال FPRL1 بشري ونواقل التعبير الوراثي عن G $\alpha$ 15 باستخدام  
كاشف العدوى كاشف العدوى Lipofectamin 2000 (١١٦٦٨-٠١٩، Life technologies).  
أولاً، تم تخفيف FPRL1 البشري و G نواقل التعبير الوراثي عن G $\alpha$ 15 باستخدام وسط مصلي  
مختزل Opti-MEM I (٣١٩٨٥-٠٧٠، GIBCO) إلى ٢ ميكرو جرام/ ٢٥٠ ميكرو لتر/ عين  
وتم تخفيف كاشف العدوى Lipofectamin 2000 باستخدام وسط مصلي مختزل Opti-MEM I

٢٠

ليصبح ٤ ميكرو لتر/ ٢٥٠ ميكرو لتر/ عين. تم نشر النواقل والكاشف بلطف، وحضانتها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. تم خلط المحلول الناقل مع كاشف العدوى Lipofectamin 2000 بكميات متساوية. من أجل تشكيل تركيبة من النواقل وكاشف العدوى transfection Lipofectamin 2000 reagent، تمت حضانة الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، وإضافته عند ٥٠٠ ميكرو لتر/ عين إلى وسط الخلايا التي تمت حضانتها. تمت زراعة الخلايا التي تمت معالجتها لمدة ٢٤ ساعة، حضانتها في طبق به ٩٦ عيّناً مغلف ببولي-D-لايسين Poly-D-Lysine (BD Biosciences، ٣٥٦٦٤٠)، بكثافة خلايا تبلغ  $7 \times 10^4$  خلية/ ١٠٠ ميكرو لتر/ عين، وتمت زراعته لمدة ٢٤ ساعة أخرى. تم استخدام الخلايا الناتجة في قياس اختبار أبيض الكالسيوم في الخلايا.

#### ١٠ (٣) تقييم النشاط المعزز على FPRL1 بشري (اختبار أبيض الكالسيوم في الخلايا)

تم أولاً وزن الكمية المناسبة لكل مركب اختباري، وإذابته إلى ١٠-٢ مولار بواسطة إضافة داي ميثيل سلفوكسيد dimethyl sulfoxide (DMSO). من أجل حساب قيمة EC50 لنشاط المعزز، تم تباعاً تخفيف كل محلول مركب باستخدام داي ميثيل سلفوكسيد بواسطة الزيادة بمقدار ١٠-أضعاف لصنع ٨ محاليل منه بتركيز يبلغ ١٠-٢ مولار إلى ١٠-٩ مولار. تم تخفيف محلول المركب بهذين التركيزين ١٠٠ مرة باستخدام المحلول المنظم الخاص بهذه التجربة المتضمن في طاقم تجربة الكالسيوم Fluo-4 NW (Life technologies، F36206)، وتم توزيعه بكمية تبلغ ١٠٠ ميكرو لتر في طبق به ٩٦ عيّناً قاعدته على شكل V. تم وضع الطبق الذي تم فيه توزيع محاليل المركب Flexstation (Molecular Devices، LLC). لحين إجراء القياس.

في وقت لاحق، تم بقدر كافي خلط ١٠ مل من المحلول المنظم الخاص بهذه التجربة و ١٠٠ ميكرو لتر من محلول بروبينيسيد probenecid (الذي تمت إذابته بواسطة إضافة ١ مل من المحلول المنظم الخاص بهذه التجربة إلى خام ٢٥٠ مللي مولار) وإذابته في خليط صبغة Fluo-4 NW. تمت إزالة وسط الخلايا التي تمت حضانتها في اليوم السابق، تمت إضافة خليط صبغة Fluo-4 المذاب بكمية تبلغ ٩٠ ميكرو لتر/ عين، وتم إجراء التفاعل في الظلام عند ٣٧°م لمدة ٤٥ دقيقة. تم وضع الخلايا بعد التفاعل ورقاقات إضافة المركب في Flexstation، وتم قياس التغير في شدة التألق الفلوري مع مرور الوقت بعد إضافة المركب [كمية المركب المضاف = ١٠

ميكرو لتر (التركيز النهائي: ١٠-٥ مولار إلى ١٠-١٢ مولار)، الطول الموجي للاستثارة: ٤٨٥ نانومتر، الطول الموجي المقاس: ٥٢٥ نانومتر، ١,٥ ثانية  $\times$  ٥٤ قراءة]. تم حساب القيمة بواسطة طرح القيمة الأساسية أثناء إضافة داي ميثيل سلفوكسيد من القيمة القصوى لوحدة التآلق الفلوري النسبية، وتم تحليلها. تم تحليل جميع بيانات القياس باستخدام Prism 4 الذي كان عبارة عن أداة تحليل البيانات. بالنسبة لقيمة EC50، تم حساب التركيز المولاري الذي نتج عنه أقصى نشاط بنسبة ٥٠%. تم عرض قيم EC50 لمركبات الاختبار الناتجة في الجداول من I إلى V.

[جدول I]

| مركب المقرر اختباره | EC50 (نانو مولار) |
|---------------------|-------------------|
| مثال ١-١            | ٠,٠٩              |
| مثال ٢-١            | ٠,٠٩              |
| مثال ٣-١            | ٢,٥٧              |
| مثال ٥-١            | ٢,٨٨              |
| مثال ٦-١            | ٠,٢٠              |
| مثال ٧-١            | ٠,٢٢              |
| مثال ٨-١            | ٠,٩٠              |
| مثال ٩-١            | ٠,٤٥              |
| مثال ١٠-١           | ٣,٩٨              |

[جدول II]

| مركب المقرر اختباره | EC50 (نانو) |
|---------------------|-------------|
|---------------------|-------------|

| مثال | مولار |
|------|-------|
| ١١-١ | ١,٥٩  |
| ١٢-١ | ٠,٠٦  |
| ١٣-١ | ٠,١٥  |
| ١٤-١ | ٤,١٢  |
| ١٦-١ | ٠,٢٤  |
| ١٨-١ | ٠,٣٦  |
| ١٩-١ | ٠,٧٢  |
| ٢٠-١ | ١,٧٥  |
| ٢٢-١ | ٠,١١  |
| ٢٣-١ | ٠,٧٨  |
| ٢٤-١ | ٣,٢٠  |
| ٢٦-١ | ١,٩١  |
| ٣١-١ | ٢,٦٧  |
| ٣٢-١ | ٤,٥٤  |
| ٣٥-١ | ٠,٧٦  |
| ٣٩-١ | ٣,٥١  |
| ٤٠-١ | ١,٤٤  |



|      |            |
|------|------------|
| ٠,٧٣ | مثال ٤١-١  |
| ٥,١٣ | مثال ٤٣-١  |
| ٠,١٨ | مثال ٥٣-١  |
| ٠,١١ | مثال ٥٤-١  |
| ١,٠٢ | مثال ٥٥-١  |
| ١,٠٩ | مثال ١-٧   |
| ٠,٤٥ | مثال ٢-٧   |
| ١,٥٦ | مثال ٧-٧   |
| ٠,٩٥ | مثال ٨-٧   |
| ٠,١٦ | مثال ٩-٧   |
| ٠,٢٩ | مثال ١-٨   |
| ٠,٨٦ | مثال ١-٩   |
| ٠,١٣ | مثال ١-١٢  |
| ٠,٠٥ | مثال ٤-١٢  |
| ٠,٣٢ | مثال ١-١٤  |
| ٠,٠١ | مثال A١-١٥ |
| ١,٩٩ | مثال B١-١٥ |
| ٠,١١ | مثال ١-١٧  |

|      |           |
|------|-----------|
| ٢,٣٦ | مثال ١-١٨ |
| ٠,٢١ | مثال ١-١٩ |

[جدول III]

| مركب المقرر اختباره | EC50<br>(نانو مولار) |
|---------------------|----------------------|
| مثال ١-٢٠           | ٠,٤٧                 |
| مثال ١-٢١           | ٠,٠٤                 |
| مثال ١-٢٣           | ٠,٠٩                 |
| مثال ١-٢٤           | ٠,٠٩                 |
| مثال ١-٢٥           | ٠,٠٤                 |
| مثال ١-٢٦           | ٠,٠٧                 |
| مثال ١-٢٧           | ٣,١٤                 |
| مثال ١-٣١           | ١,٩٤                 |
| مثال ١-٣٢           | ٠,١٣                 |
| مثال ٢-٣٢           | ٠,٠٣                 |
| مثال ٣-٣٢           | ٠,٠٥                 |
| مثال ٤-٣٢           | ٠,١٧                 |
| مثال ٥-٣٢           | ٠,٠٣                 |
| مثال ٦-٣٢           | ٠,٣٧                 |

|      |           |
|------|-----------|
| ١,١٤ | مثال ١-٣٣ |
|------|-----------|

[جدول IV]

| مركب المقرر اختباره | EC50 (نانو مولار) |
|---------------------|-------------------|
| مثال ١-٥٧           | ٠,١٦              |
| مثال ١-٥٨           | ٠,٣٢              |
| مثال ١-٦٢           | ١,٠٥              |
| مثال ١-٦٣           | ٠,٩٢              |
| مثال ١-٦٨           | ٠,٠٨              |
| مثال ١-٧١           | ٠,٠٩              |
| مثال ١-٧٢           | ٠,٠٥              |
| مثال ١-٧٣           | ١,٢               |
| مثال ١-٧٤           | ١,٨               |
| مثال ١-٧٧           | ٥,٢               |
| مثال ١-٨٠           | ٠,٦٩              |
| مثال ١-٨٤           | ١,٩٢              |
| مثال ١-٨٥           | ٣,٥               |
| مثال ٧-١٠           | ٢,٣١              |
| مثال ٧-١٢           | ٣,٩               |

|      |            |
|------|------------|
| ١,٦  | مثال ٨-٢   |
| ٤,٥٧ | مثال ١٢-١١ |
| ٠,٩  | مثال ١٢-١٢ |
| ١,١٢ | مثال ١٢-١٣ |
| ٠,٤٣ | مثال ١٢-١٥ |
| ٠,٤٩ | مثال ١٦-٢  |
| ٠,٧٥ | مثال ١٦-٣  |
| ٠,٠٧ | مثال ١٧-٢  |
| ٠,٢٩ | مثال ١٧-٣  |
| ٠,٣٨ | مثال ٢٢-٢  |
| ١,١  | مثال ٢٤-٣  |
| ٠,٨١ | مثال ٢٤-٤  |
| ١,٦  | مثال ٢٤-٥  |
| ٠,٤  | مثال ٢٤-٦  |
| ٠,٦٩ | مثال ٢٤-٧  |
| ٠,٣٩ | مثال ٢٤-٨  |
| ٠,٨٨ | مثال ٢٤-٩  |
| ١,٠  | مثال ٢٤-١٠ |

|      |            |
|------|------------|
| ٠,٠٦ | مثال ١١-٢٤ |
| ٢,٢  | مثال ١٢-٢٤ |
| ٠,١١ | مثال ١٣-٢٤ |
| ٠,١٢ | مثال ١٤-٢٤ |
| ٠,٠٣ | مثال ١٥-٢٤ |
| ٠,١٥ | مثال ١٦-٢٤ |

[جدول V]

| مركب المقرر اختباره | EC50 (نانو مولار) |
|---------------------|-------------------|
| مثال ١٧-٢٤          | ٠,٠٢              |
| مثال ١٨-٢٤          | ٠,٠٣              |
| مثال ١٩-٢٤          | ٠,٣٣              |
| مثال ٢٠-٢٤          | ٠,١٥              |
| مثال ٢١-٢٤          | ٠,٤٥              |
| مثال ٢٢-٢٤          | ١,٣٢              |
| مثال ٢٣-٢٤          | ٠,٨               |
| مثال ٢٤-٢٤          | ٠,٤٦              |
| مثال ٢-٢٧           | ٠,١               |
| مثال ٤-٢٨           | ١,٦٤              |

|      |            |
|------|------------|
| ١,٤٢ | مثال ٢٨-٥  |
| ٠,٤٤ | مثال ٣٢-٨  |
| ٠,٣  | مثال ٣٢-٩  |
| ٠,٥٣ | مثال ٣٢-١٠ |
| ٠,٨٨ | مثال ٣٢-١١ |
| ٠,٢٧ | مثال ٣٢-١٢ |
| ٠,٢٥ | مثال ٣٢-١٣ |
| ٠,٨٢ | مثال ٣٢-١٤ |
| ٠,٢٧ | مثال ٣٢-١٥ |
| ٠,٥٤ | مثال ٣٢-١٦ |
| ٠,٥٧ | مثال ٣٢-١٧ |
| ٠,٥٤ | مثال ٣٢-١٨ |
| ٠,١٣ | مثال ٣٢-١٩ |
| ٢,٨٦ | مثال ٣٢-٢٠ |
| ٠,٠٣ | مثال ٣٣-٢  |

بحسب ما تم توضيحه في الجداول ١ إلى ٧، تظهر المركبات (١) وفقاً للاختراع الحالي أو الأملاح المقبولة دوائياً منها تأثير أعلى معزز لـ FPRL1.

<مثال اختباري ٢>

تأثير حث الليبو بولي سكاريد lipopolysaccharide induction على ارتشاح العدلات  
neutrophilic infiltration في رئة الفأر

- ٥ متم إعطاء المركب المقرر اختباره عن طريق الفم لفأر (بي أيه إل بي BALB / ج، ذكر)، وبعد ٣٠ دقيقة، تم وضع الفأر في وعاء من البلاستيك plastic container. تم بخ رذاذ الليبو بولي سكاريد (٠,٣ مجم/ مل) المذاب في المحلول الملحي الفسيولوجي باستخدام رذاذ موجات فوق صوتية (OMRON Corporation، NE-U17)، وتم تعريض الفأر له لمدة ١٠ دقائق. بعد ٥ ساعات، تمت التضحية بالفأر الذي تم تخديره عن طريق الاستنزاف. تم إدخال كانيولا في قصبة الجهاز التنفسي وتم غسّل القَصَبَات الهوائية والأسنّاخ (BAL) bronchoalveolar lavage باستخدام ١ مل من ٠,٨٥٪ سائل كلوريد صوديوم يحتوي على ٠,٤٪ سيترات الصوديوم. تم تكرار هذه العملية ٣ مرات، للحصول على سائل غسّل القَصَبَات الهوائية والأسنّاخ. تم إجراء طرد مركزي لمائع غسّل القَصَبَات الهوائية والأسنّاخ عند ٤م° وبمقدار ٢٠٠ جم لمدة ٥ دقائق، وتم تعليق الكريات pellet في محلول ملحي فسيولوجي physiological saline يحتوي على ٠,١٪ بي إس أيه BSA. تم إحصاء عدد خلايا الدم البيضاء باستخدام محلول Turks بواسطة المجهر، وتم حساب مجموع عدد خلايا الدم البيضاء. تم تثبيت خلايا الدم البيضاء على شريحة زجاجية باستخدام Cytospin 3 (Thermo BioAnalysis Japan K. K.). تم تلطيخ الخلايا بديف-كويك Diff-Quik (SYSMEX INTERNATIONAL REAGENTS CO., LTD.)، وتم إحصاء عددها باستخدام المجهر، وتم حساب نسبة العدلات. تم ضرب العدلات في مجموع عدد خلايا الدم البيضاء لحساب إجمالي عدد العدلات. تم توضيح تأثير المركب المقرر اختباره بنسبة (%) من نسبة التثبيط suppression ratio بالنسبة لعدد العدلات في عينة مقارنة. تم توضيح نسب كبت مركبات الاختبار الناتجة في الجداول VI إلى VIII.

#### [جدول VI]

| مركب المقرر اختباره | نسبة التثبيط | الجرعة (مجم/كجم) |
|---------------------|--------------|------------------|
| مثال ١-١            | ٩٥,١         | ١                |

|          |      |   |
|----------|------|---|
| مثال ٢-١ | ٩٩,٢ | ١ |
| مثال ٧-١ | ٩٦,٩ | ١ |
| مثال ٩-١ | ٩٨,٥ | ٣ |

[جدول VII]

| مركب المقرر اختباره | نسبة التثبيط | الجرعة (كجم/مجم) |
|---------------------|--------------|------------------|
| مثال ١٢-١           | ٩٦,٨         | ١                |
| مثال ١٦-١           | ٩٥,٨         | ١                |
| مثال ١٨-١           | ٩٨,٣         | ١                |
| مثال ٢٢-١           | ٩٣,١         | ١                |
| مثال ٢٣-١           | ٩٨,٩         | ٣                |
| مثال ٣١-١           | ٦٩,٧         | ١                |
| مثال ٥٣-١           | ٧٨,٩         | ١                |
| مثال ٥٤-١           | ٩٨,٦         | ٣                |
| مثال ٥٥-١           | ٨٣,٧         | ٣                |
| مثال ١-١٢           | ٩٧,٤         | ٣                |
| مثال ١-٢٥           | ٩٩,١         | ٣                |
| مثال ١-٢٦           | ٩٩,٦         | ١                |
| مثال ١-٣٢           | ٩٩,٠         | ٣                |



|           |      |   |
|-----------|------|---|
| مثال ٣٢-٣ | ٩٩,١ | ٣ |
| مثال ٣٢-٥ | ٩٩,٨ | ١ |

[جدول VIII]

| مركب المقرر اختباره | نسبة التثبيط (%) | الجرعة (مجم/ كجم) |
|---------------------|------------------|-------------------|
| مثال ٦٨-١           | ٨٥,٦             | ٣                 |
| مثال ٧١-١           | ٧٩,٧             | ٣                 |
| مثال ٧٢-١           | ٩٣,٣             | ٣                 |
| مثال ٨٤-١           | ٩٩,٢             | ١                 |
| مثال ٢-٧            | ٨٧,٧             | ١                 |
| مثال ١-٩            | ٥٧,٠             | ٣                 |
| مثال ١٢-٣٢          | ٩٦,٨             | ١                 |

بحسب ما هو موضح في من الجداول VI إلى VIII، تتمتع المركبات (I) وفقاً للاختراع الحالي أو الأملاح المقبولة دوائياً منها بتأثير أعلى لكبت إرتشاح العدلات.

قابلية التطبيق في المجال الصناعي

٥ يتمتع المركب وفقاً للاختراع الحالي بتأثير أعلى لكبت إرتشاح العدلات بفضل التأثير الأعلى لمعزز FPRL1، مما يجعله مفيداً كعامل علاجي أو وقائي للأمراض الالتهابية، أمراض المسالك الهوائية المزمنة، السرطانات، الإنتان، الأعراض التحسسية، عدوى فيروس نقص المناعة البشري الارتجاعي، اضطرابات الدورة الدموية، التهاب الأعصاب، الاضطرابات العصبية، الآلام، أمراض بربون، الداء النشواني، الاضطرابات المناعية وما شابه.

## النص الحر لقائمة المتواليات

### <قائمة المتواليات ١>

متوالية برقم هوية: ١ تكون عبارة عن متوالية لبادئ أمامي مستخدمة لتضخيم DNA لـ FPRL1 بشري (متوالية برقم هوية: ٣)، ويتم تكميلها بموقع التعرف على Hind III.

### <قائمة المتواليات ٢>

متوالية برقم هوية: ٢ تكون عبارة عن متوالية لبادئ عكسي مستخدمة لتضخيم DNA لـ FPRL1 بشري (متوالية برقم هوية: ٣)، ويتم تكميلها بموقع التعرف على XhoI.

### <قائمة المتواليات ٣>

متوالية برقم هوية: ٣ إطار قراءة iSOpen (ORF) لـ FPRL1 بشري، وتكون عبارة عن متوالية DNA لموقع تم تحريكه في حمض أميني.

### <قائمة المتواليات ٤>

متوالية برقم هوية: ٤ تكون عبارة عن متوالية لبادئ أمامي مستخدمة لتضخيم DNA لـ Gα15 بشري (متوالية برقم هوية: ٦)، ويتم تكميلها بموقع التعرف على Hind III.

### <قائمة المتواليات ٥>

متوالية برقم هوية: ٥ تكون عبارة عن متوالية لبادئ عكسي مستخدمة لتضخيم DNA لـ Gα15 بشري (متوالية برقم هوية: ٦)، ويتم تكميلها بموقع التعرف على XhoI.

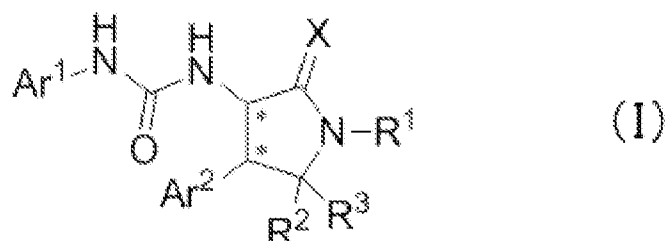
### <قائمة المتواليات ٦>

متوالية برقم هوية: ٦ إطار قراءة iSOpen (ORF) لـ Gα15 بشري، وتكون عبارة عن متوالية DNA لموقع تم تحريكه في حمض أميني.

## عناصر الحماية

١- مركب تم تمثيله بالصيغة العامة (I) أو ملح مقبول دوائياً منه:

[الصيغة الكيميائية ١]



حيث، في الصيغة (I)، Ar<sup>1</sup> تكون عبارة عن مجموعة فينيل phenyl بها اختياريًا  
مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة aromatic heterocyclic group  
مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة  
aromatic heterocyclic group مكوّنة من ٦ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو  
مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة bicyclic aromatic heterocyclic group بها ٨ أو ٩  
ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

١٠ AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن مجموعة فينيل phenyl بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال فيما عدا  
مجموعة فينيل phenyl بها استبدال بذرة هالوجين halogen atom فقط، مجموعة عطرية حلقية  
غير متجانسة aromatic heterocyclic group مكوّنة من ٥ ذرات بها اختياريًا مجموعة/مجموعات  
استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة aromatic heterocyclic group مكوّنة من ٦ ذرات  
بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة عطرية ثنائية الحلقة غير متجانسة bicyclic  
aromatic heterocyclic بها ٨ أو ٩ ذرات وبها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛  
١٥ X تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (أ)، (ب)، (ج)،  
(أ) ذرة أكسجين oxygen atom أو ذرة كبريت sulfur atom،

(ب) NR<sup>4</sup>، و

(ج) NO R<sup>4</sup>، حيث،

٢٠ عندما X تكون عبارة عن (ب) أو (ج)، R<sup>4</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom،  
مجموعة فينيل phenyl بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة عطرية حلقية غير متجانسة

heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

$R^1$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

$R^2$  و  $R^3$  تكون كل على حدة عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال أو تتخذ صورة مجموعة ألكيلين  $C_2$  alkylene إلى  $C_6$ ؛ و

كل ذرة كربون carbon atom تم تعليمها بعلامة نجمة تكون ذرة كربون غير متماثلة asymmetric carbon atom؛

حيث التعبير "اختياريًا بها مجموعة (مجموعات) استبدال" يعني بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المنتقاة من المجموعة التي تتكون من:

ذرات هالوجين، مجموعة أمينو amino group، مجموعة هيدروكسي hydroxy group، مجموعة سيانو cyano group، مجموعة نيترو nitro group، مجموعة كربوكسي carboxy group، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكوكسي كربونيل alkoxycarbonyl، مجموعة فورميل formyl group،

مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  أسيل acyl، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكيل alkyl، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكيل أمينو alkylamino، مجموعات داي  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكيل أمينو di- $C_1$  to  $C_6$  alkylamino، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكوكسي alkoxy، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكيل ثيو alkylthio، مجموعات  $C_3$  إلى  $C_6$  سيكلو ألكيل cycloalkyl، مجموعات سيكلو ألكيل غير متجانسة

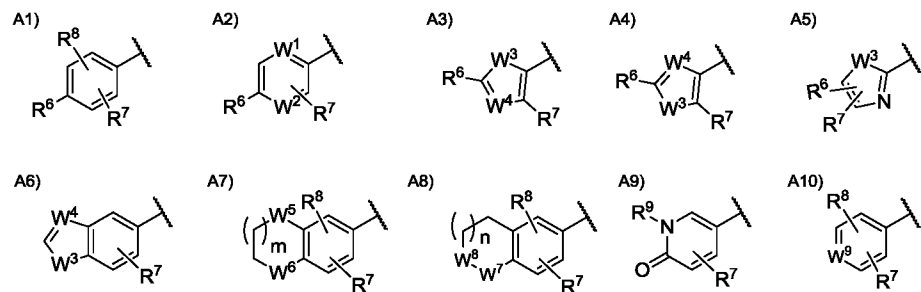
heterocycloalkyl groups بها ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون حلقة عطرية aromatic

hydrocarbon cyclic groups اختياريًا بها ذرة هالوجين halogen atom، مجموعات حلقة غير متجانسة عطرية aromatic heterocyclic groups، مجموعات  $C_1$  إلى  $C_6$  ألكيل كربونيل أمينو alkylcarbonylamino، مجموعات  $C_3$  إلى  $C_6$  سيكلو ألكيل كربونيل أمينو

cycloalkylcarbonylamino groups، مجموعات سيكلو ألكيل كربونيل أمينو غير متجانسة heterocycloalkylcarbonylamino groups بها ٤ إلى ١٠ ذرات، مجموعات هيدروكربون حلقة

كربونيل أمينو عطرية aromatic hydrocarbon cyclic carbonylamino groups ومجموعات  
كربونيل أمينو حلقية غير متجانسة عطرية aromatic heterocyclic carbonylamino groups،  
بشرط أنه عند اختيار المجموعة التي اختياريًا بها مجموعة (مجموعات) استبدال من المجموعة  
التي تتكون من فينيل phenyl، مجموعة حلقية غير متجانسة عطرية aromatic heterocyclic  
5 group بها ٥ ذرات، مجموعة حلقية غير متجانسة عطرية aromatic heterocyclic group بها ٦  
ذرات، مجموعة حلقية غير متجانسة عطرية ثنائية الحلقة bicyclic aromatic heterocyclic group  
بها ٨ أو ٩ ذرات ومجموعة حلقية غير متجانسة heterocyclic group، لا تكون مجموعة  
الاستبدال الاختيارية مجموعة داي-C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> ألكيل أمينو alkylamino group.

١٠ ٢- المركب وفقًا لعنصر الحماية ١ أو ملح مقبول دوائيًا salt منه، حيث التعبير "اختياريًا بها  
مجموعة (مجموعات) استبدال" له المعنى المعرف في عنصر الحماية ١، وحيث  
في الصيغة (I)، AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (A1)،  
(A2)، (A3)، (A4)، (A5)، (A6)، (A7)، (A8)، (A9)، و(A10):  
[الصيغة الكيميائية ٢]



١٥ حيث، عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن A2، W<sup>1</sup> تكون عبارة عن ذرة نيتروجين nitrogen atom أو  
CH بها استبدال اختياري بذرة هيدروجين hydrogen atom، بذرة هالوجين halogen atom، أو  
بمجموعة ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن A2، W<sup>2</sup> تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين nitrogen atom؛  
عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن A3، (A4)، (A5)، أو A6، W<sup>3</sup> تكون عبارة عن ذرة أكسجين  
٢٠ oxygen atom، ذرة كبريت sulfur atom، أو NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل C<sub>1</sub>  
إلى C<sub>6</sub>؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A3$ ،  $A4$ ، أو  $A6$ ،  $W^4$  تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين  
؛nitrogen atom

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A7$ ،  $W^5$  تكون عبارة عن  $CH_2$ ، ذرة أكسجين oxygen atom، أو ذرة  
كبريت sulfur atom؛

٥ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A7$ ،  $W^6$  تكون عبارة عن  $C=O$ ،  $CH_2$ ،  $CF_2$ ،  $CHOH$ ، NH بها  
استبدال اختياري بمجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ،  $SO_2$ ،  $SO$ ، ذرة أكسجين oxygen atom، أو ذرة  
كبريت sulfur atom؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A8$ ،  $W^7$  تكون عبارة عن NH بها استبدال اختياري بمجموعة ألكيل  
 $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  أو  $C=O$ ؛

١٠ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A8$ ،  $W^8$  تكون عبارة عن  $C=O$  بها  $W^7$  تكون عبارة عن NH بها  
استبدال اختياري بمجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  و  $W^8$  تكون عبارة عن NH بها استبدال  
اختياري بمجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها  $W^7$  تكون عبارة عن  $C=O$ ؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A10$ ،  $W^9$  تكون عبارة عن ذرة نيتروجين nitrogen atom أو  $N=O$ ؛  
عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن  $A1$ ،  $A2$ ،  $A3$ ،  $A4$ ، أو  $A5$ ،  $R^6$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين  
١٥ hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو

cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة  
ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl  
إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفانيل  $C_1$  alkylsulfanyl إلى  
 $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل  $C_1$  alkylsulfinyl إلى  $C_6$

٢٠ بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل  $C_1$  alkylsulfonyl إلى  $C_6$  بها  
اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة حلقيّة غير متجانسة heterocyclic group بها  
اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال،  $CONR^{10}R^{11}$ ، أو  $NR^{10}R^{11}$ ، حيث، عندما  $R^6$  تكون

عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}$  أو  $NR^{10}R^{11}$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom،  
مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل acyl

٢٥  $C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl  
 $C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين

hydrogen atom أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub> بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو R<sup>10</sup> و R<sup>11</sup> تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها C<sub>3</sub> إلى C<sub>10</sub>؛ عندما تكون عبارة عن A1، A2، A3، A4، A5، A6، A7، A8، A9، أو A10، R<sup>7</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة ألكيل alkyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكوكسي C<sub>1</sub> alkoxy إلى C<sub>6</sub> بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

عندما تكون عبارة عن A1، A7، A8، أو A10، R<sup>8</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub> بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال؛

عندما تكون عبارة عن A9، R<sup>9</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>؛

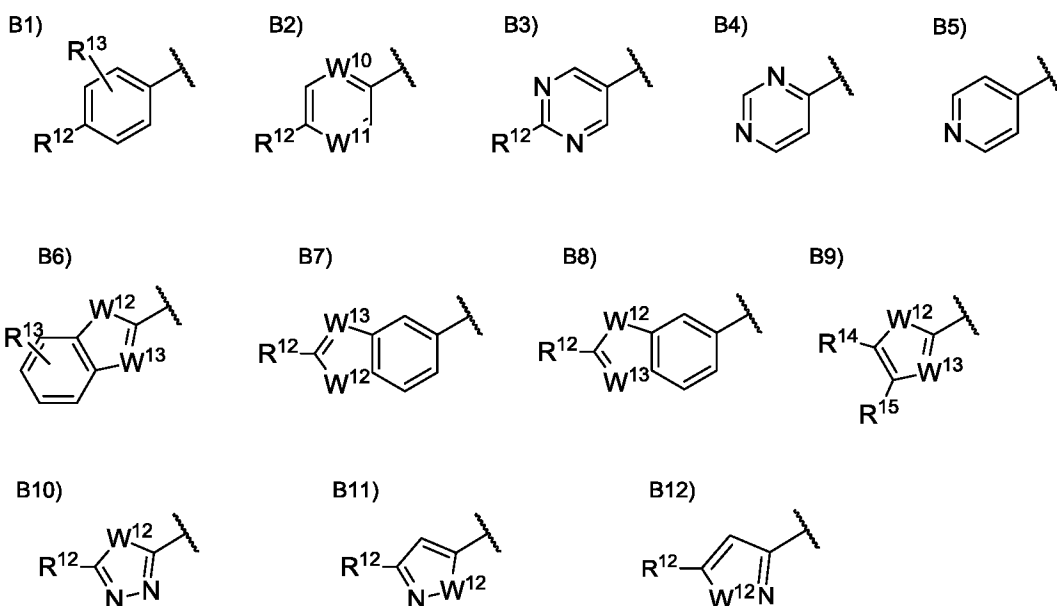
عندما تكون عبارة عن A7، m تكون عبارة عن صفر أو ١؛ و

عندما تكون عبارة عن A8، n تكون عبارة عن صفر أو ١؛

شريطة أنه، عندما تكون عبارة عن A1، توليفات مجموعات الاستبدال R<sup>6</sup>، R<sup>7</sup> و R<sup>8</sup> تستثنى توليفة ذرة هيدروجين hydrogen atom وذرة هالوجين halogen atom.

٣- المركب وفقًا لعنصر الحماية ٢ أو ملح مقبول دوائيًا pharmacologically acceptable salt منه، حيث التعبير "اختياريًا بها مجموعة (مجموعات) استبدال" له المعنى المعروف في عنصر الحماية ١، وحيث

٢٠ في الصيغة (I)، Ar<sup>1</sup> تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (B1)، (B2)، (B3)، (B4)، (B5)، (B6)، (B7)، (B8)، (B9)، (B10)، (B11)، و (B12)؛  
[الصيغة الكيميائية ٣]



حيث، عندما تكون عبارة عن  $Ar^1$  (B2)، (B3)، (B7)، (B8)، (B10)، (B11)، أو (B12)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكيل  $C_3$  cycloalkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكوكسي  $C_3$  cycloalkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل  $C_2$  alkenyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل  $C_2$  alkynyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسي كربونيل  $C_1$  alkoxycarbonyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل  $C_1$  alkylsulfanyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل  $C_1$  alkylsulfinyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل  $C_1$  alkylsulfonyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال،  $-CONR^{10}R^{11}$ ،  $NR^{10}R^{11}$ ، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقة غير متجانسة heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن  $-CONR^{10}R^{11}$  أو  $NR^{10}R^{11}$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل  $C_1$  alkylsulfonyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا



مجموعة/مجموعات استبدال و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها  $C_3$  إلى  $C_{10}$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل

$C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكيل  $C_3$  cycloalkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة سيكلو ألكوكسي  $C_3$  cycloalkoxy إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكينيل  $C_2$  alkenyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات

استبدال، مجموعة ألكينيل  $C_2$  alkynyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسي كربونيل  $C_1$  alkoxycarbonyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل  $C_1$  alkylsulfanyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفينيل  $C_1$  alkylsulfinyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة ألكيل سلفونيل  $C_1$  alkylsulfonyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال،  $NR^{10}R^{11}-$ ،  $CONR^{10}R^{11}-$ ، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقية غير

متجانسة heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن  $NR^{10}R^{11}-$  أو  $CONR^{10}R^{11}-$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، مجموعة أسيل acyl  $C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl

$C_1$  إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$  بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها  $C_3$  إلى  $C_{10}$ ، و  $R^{13}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة

هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، أو  $R^{12}$  و  $R^{13}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين alkylene بها  $C_3$  إلى  $C_5$  أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي

alkylenedioxy بها  $C_1$  إلى  $C_2$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B6)،  $R^{13}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy group، مجموعة سيانو cyano، أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B9)،  $R^{14}$  و  $R^{15}$  تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، أو مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B2)، واحدة من  $W^{10}$  و  $W^{11}$  تكون عبارة عن ذرة نيتروجين nitrogen atom، وتكون الأخرى عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين nitrogen atom؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B6)، B7)، B8)، B9)، B10)، B11)، أو B12)،  $W^{12}$  تكون عبارة عن ذرة أكسجين oxygen atom، ذرة كبريت sulfur atom، أو  $N-R^{16}$ ، حيث، عندما  $W^{12}$  تكون عبارة عن  $N-R^{16}$ ،  $R^{16}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل alkyl إلى  $C_6$ ؛ وعندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B6)، B7)، B8)، أو B9)،  $W^{13}$  تكون عبارة عن CH أو ذرة نيتروجين hydrogen atom.

١٥ ٤ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث التعبير "اختيارياً بها مجموعة (مجموعات) استبدال" له المعنى المعرف في عنصر الحماية ١، وحيث

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1)، A2)، A3)، A4)، أو A5)،  $R^6$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو -

٢٠ ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل alkylsulfanyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفينيل alkylsulfinyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفونيل heterocyclic group بها

اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال،  $CONR^{10}R^{11}-$  أو  $NR^{10}R^{11}-$ ، حيث، عندما  $R^6$  تكون عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}-$  أو  $NR^{10}R^{11}-$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom،

٢٥ مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$ ، أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl إلى  $C_6$  و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة

ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>، أو R<sup>10</sup> و R<sup>11</sup> تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها C<sub>3</sub> إلى C<sub>10</sub>؛

عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن (A1، (A2، (A3، (A4، (A5، (A6، (A7، (A8، (A9، أو (A10)، R<sup>7</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>، أو مجموعة ألكوكسي C<sub>1</sub> alkoxy إلى C<sub>6</sub>؛

عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن (A1، (A7، (A8، أو (A10)، R<sup>8</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>؛ و عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن A9، R<sup>9</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>؛

شريطة أنه، عندما AR<sup>2</sup> تكون عبارة عن A1، توليفات مجموعات الاستبدال R<sup>6</sup>، R<sup>7</sup> و R<sup>8</sup> تستثنى توليفة ذرة هيدروجين hydrogen atom وذرة هالوجين halogen atom.

٥- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٤ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث التعبير "اختيارياً بها مجموعة (مجموعات) استبدال" له المعنى المعرف في عنصر الحماية ١، وحيث

١٥ R<sup>1</sup> تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكوكسي C<sub>1</sub> alkoxy إلى C<sub>6</sub>، مجموعة هالو-ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> halo-C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl، مجموعة هيدروكسي ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> hydroxy C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl، مجموعة كربوكسي ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> carboxy C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl، مجموعة كربامويل ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> carbamoyl C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl group، مجموعة مونو ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> كربامويل ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> mono C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl carbamoyl، داي C<sub>1</sub>- إلى C<sub>6</sub> مجموعة ألكيل كربامويل ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> di-C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl carbamoyl، مجموعة أمينو سلفونيل ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> aminosulfonyl C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl، مجموعة ألكيل عطرية حلقة غير متجانسة C<sub>1</sub> إلى C<sub>3</sub> aromatic heterocyclic C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، أو مجموعة ألكيل فينيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>3</sub> phenyl C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال؛

٢٥ R<sup>2</sup> و R<sup>3</sup> تكون كل على حدة تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل C<sub>1</sub> alkyl إلى C<sub>3</sub> أو تتخذ صورة مجموعة ألكيلين C<sub>2</sub> alkylene إلى C<sub>6</sub>؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B2)، (B3)، (B7)، (B8)، (B10)، (B11)، أو (B12)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو-ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  halo- $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة هيدروكسي ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  hydroxy  $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$  alkoxy، مجموعة سيكلو ألكيل cycloalkyl  $C_3$  إلى  $C_6$ ، مجموعة سيكلو ألكوكسي cycloalkoxy  $C_3$  إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل acyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكينيل alkenyl  $C_2$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكينيل alkynyl  $C_2$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسكاربونيل alkoxycarbonyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل alkylsulfanyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفينيل alkylsulfinyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، -  $NR^{10}R^{11}$ ،  $CONR^{10}R^{11}$ ، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقة غير متجانسة heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن  $NR^{10}R^{11}$  أو  $CONR^{10}R^{11}$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل acyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl  $C_1$  إلى  $C_6$  و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها  $C_3$  إلى  $C_{10}$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو-ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  halo- $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة هيدروكسي ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  hydroxy  $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$  alkoxy، مجموعة سيكلو ألكيل cycloalkyl  $C_3$  إلى  $C_6$ ، مجموعة سيكلو ألكوكسي cycloalkoxy  $C_3$  إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل acyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكينيل alkenyl  $C_2$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكينيل alkynyl  $C_2$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسكاربونيل alkoxycarbonyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل alkylsulfanyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفينيل alkylsulfinyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، -  $NR^{10}R^{11}$ ،  $CONR^{10}R^{11}$ ، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقة غير متجانسة heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال،

حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}-$  أو  $NR^{10}R^{11}-$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة أسيل acyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl  $C_1$  إلى  $C_6$  و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  تتخذ صورة مجموعة سيكلو ألكيل غير متجانسة heterocycloalkyl بها  $C_3$  إلى  $C_{10}$ ، و  $R^{13}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{12}$  و  $R^{13}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين alkylene بها  $C_3$  إلى  $C_5$  أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي alkylendioxy بها  $C_1$  إلى  $C_2$ ؛ و X تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من التالي (أ)، (ب)، (ج)،

١٠ (أ) ذرة أكسجين oxygen atom،

(ب)  $NR^4$ ، و

(ج)  $NO R^4$ ، حيث،

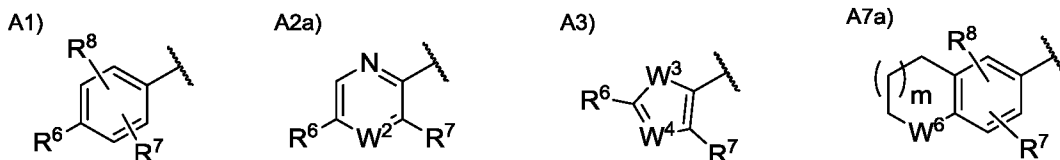
عندما X تكون عبارة عن (ب) أو (ج)،  $R^4$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة هيدروكسي ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  alkyl  $C_1$  to  $C_6$  hydroxy، مجموعة فينيل phenyl، مجموعة حلقيّة غير متجانسة heterocyclic group، أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_6$ .

١٥

٦ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٥ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)،  $AR^2$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1)، (A2a)، (A3)، و (A7a):

٢٠ [الصيغة الكيميائية ٤]



حيث، عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A2a)،  $W^2$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٢ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A2)؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A3،  $W^4$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٢ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A3؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A7a،  $W^6$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٢ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A7؛

٥ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1، A2a، A3، أو A7a،  $R^7$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٤ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1، A2، A3، أو A7؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1 أو A7a،  $R^8$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٤ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1 أو A7؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A7a، m تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٢ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A7؛ ١٠

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1، A2a، أو A3،  $R^6$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو-ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$  halo- $C_1$  to  $C_6$ ، مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل  $C_1$  alkylsulfanyl إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفينيل  $C_1$  alkylsulfinyl إلى  $C_6$ ،  $CONR^{10}R^{11}$ ، أو  $NR^{10}R^{11}$ ، حيث، عندما  $R^6$  تكون عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}$  أو  $NR^{10}R^{11}$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، أو مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$  و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_6$ ، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل pyrrolidinyl، مجموعة بيريدينيل piperidinyl، مجموعة بيريزينيل piperazinyl، أو مجموعة مورفولينيل morpholinyl؛ و ٢٠

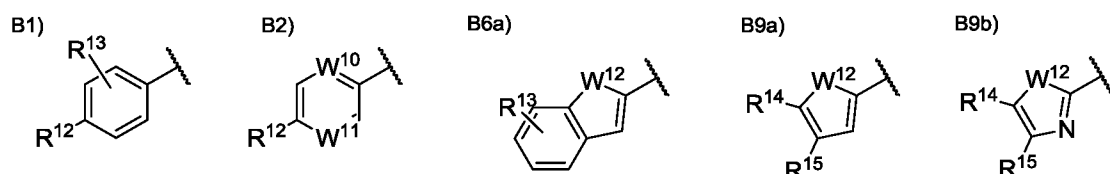
عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A3،  $W^3$  تكون عبارة عن ذرة أكسجين oxygen atom أو ذرة كبريت sulfur atom؛

شريطة أنه، عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1، توليفات مجموعات الاستبدال  $R^6$ ،  $R^7$  و  $R^8$  تستثنى توليفة ذرة هيدروجين hydrogen atom وذرة هالوجين halogen atom.

٧- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٦ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث التعبير "اختيارياً بها مجموعة (مجموعات) استبدال" له المعنى المعروف في عنصر الحماية ١، وحيث

في الصيغة (I)،  $Ar^1$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (B1)، (B2)، (B6a)، (B9a)، و (B9b):

[الصيغة الكيميائية ٥]



حيث، عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B6a)،  $R^{13}$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٣ عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B6)؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9a) أو (B9b)،  $R^{14}$  و  $R^{15}$  تكونان بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٣ عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9)؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B2)،  $W^{10}$  و  $W^{11}$  تكونان بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٣ عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B2)؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B2)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة

هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل

ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة هالو-ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> halo-C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl C<sub>6</sub>، مجموعة هيدروكسي

ألكيل C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> hydroxy C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl C<sub>6</sub>، مجموعة ألكوكسي C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة

سيكلو ألكيل C<sub>3</sub> cycloalkyl C<sub>3</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة سيكلو ألكوكسي C<sub>3</sub> cycloalkoxy إلى C<sub>6</sub>،

مجموعة أسيل C<sub>1</sub> acyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكينيل C<sub>2</sub> alkenyl C<sub>2</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكوكسي كربونيل

C<sub>1</sub> alkoxycarbonyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكيل سلفانيل C<sub>1</sub> alkylsulfanyl إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكيل

سلفينيل C<sub>1</sub> alkylsulfinyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، مجموعة ألكيل سلفونيل C<sub>1</sub> alkylsulfonyl إلى C<sub>6</sub>، -

CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>، -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقيّة غير متجانسة

heterocyclic group بها اختيارياً مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن

-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> أو CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة

ألكيل C<sub>1</sub> alkyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub>، أو مجموعة أسيل C<sub>1</sub> acyl C<sub>1</sub> إلى C<sub>6</sub> و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين

hydrogen atom أو مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل pyrrolidinyl، مجموعة بيريدينيل piperidinyl، مجموعة بيريزينيل piperazinyl، أو مجموعة مورفولينيل morpholinyl؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B1،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل

$C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو-ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  halo- $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة هيدروكسي ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$  hydroxy  $C_1$  to  $C_6$  alkyl، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$  alkoxy، مجموعة سيكلو ألكيل  $C_3$  إلى  $C_6$  cycloalkyl، مجموعة سيكلو ألكوكسي  $C_3$  إلى  $C_6$  cycloalkoxy،

مجموعة أسيل  $C_1$  إلى  $C_6$  acyl، مجموعة ألكينيل  $C_2$  إلى  $C_6$  alkenyl، مجموعة ألكوكسي كربونيل  $C_1$  إلى  $C_6$  alkoxycarbonyl، مجموعة ألكيل سلفانيل  $C_1$  إلى  $C_6$  alkylsulfanyl، مجموعة ألكيل سلفينيل  $C_1$  إلى  $C_6$  alkylsulfinyl، مجموعة ألكيل سلفونيل  $C_1$  إلى  $C_6$  alkylsulfonyl، -

$CONR^{10}R^{11}$ ،  $NR^{10}R^{11}$ ، مجموعة أريل أوكسي aryloxy، أو مجموعة حلقيّة غير متجانسة heterocyclic group بها اختياريًا مجموعة/مجموعات استبدال، حيث، عندما  $R^{12}$  تكون عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}$  أو  $NR^{10}R^{11}$ ،  $R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة

ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو مجموعة أسيل  $C_1$  إلى  $C_6$  acyl، أو  $R^{11}$  و  $R^{10}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل pyrrolidinyl، مجموعة بيريدينيل piperidinyl، مجموعة بيريزينيل piperazinyl، أو مجموعة مورفولينيل morpholinyl، و  $R^{13}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة هالوجين halogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة سيانو cyano، أو مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{12}$  و  $R^{13}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة ألكيلين

alkylene بها  $C_3$  إلى  $C_5$  أو مجموعة ألكيلين داي أوكسي alkylendioxy بها  $C_1$  إلى  $C_2$ ؛ و عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن B6a، B9a، أو B9b،  $W^{12}$  تكون عبارة عن ذرة أكسجين oxygen atom أو ذرة كبريت sulfur atom.

٢٥ ٨- المركب وفقًا لعنصر الحماية ٧ أو ملح مقبول دوائيًا منه، حيث



في الصيغة (I)،  $AR^2$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1a)، (A2b)، (A3a)، و (A7b):

[الصيغة الكيميائية ٦]

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1a)، (A2b)، (A3a)، أو (A7b)،  $R^7$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، أو مجموعة ألكيل alkyl  $C_1$  إلى  $C_3$ ؛ و

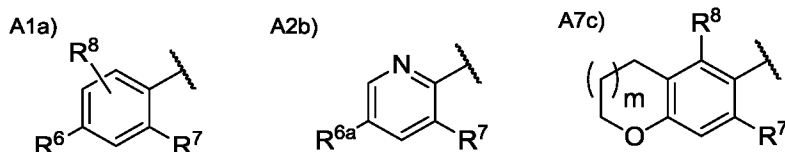
عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A7b)،  $W^6$  تكون عبارة عن  $C=O$ ،  $CH_2$ ،  $CF_2$ ،  $CHOH$ ، أو ذرة أكسجين oxygen atom؛

شريطة أنه، عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (A1a)، توليفات مجموعات الاستبدال  $R^6$ ،  $R^7$  و  $R^8$  تستثني توليفة ذرة هيدروجين hydrogen atom وذرة هالوجين halogen atom.

٩ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٨ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

١٠ في الصيغة (I)،  $AR^2$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1a)، (A2b) و (A7c)؛

[الصيغة الكيميائية ٧]



حيث، عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A2b)،  $R^6a$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٨ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A2b)؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1a) أو (A7c)،  $R^8$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٤ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1) أو (A7)؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A7c)،  $m$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٨ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A7b)؛

٢٠ عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1a)،  $R^6$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة هالو-ألكوكسي  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفانيل alkylsulfanyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، مجموعة ألكيل سلفينيل alkylsulfinyl  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $CONR^{10}R^{11}$ ، حيث، عندما  $R^6$  تكون عبارة عن  $CONR^{10}R^{11}$ ،

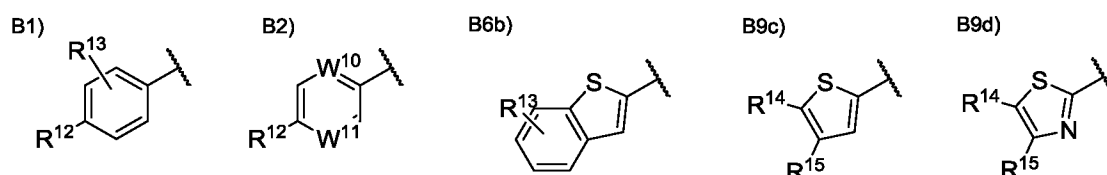
$R^{10}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو مجموعة أسيل  $C_1$  acyl إلى  $C_6$  و  $R^{11}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_6$ ، أو  $R^{10}$  و  $R^{11}$  يمكن أن تتخذ صورة مجموعة بيروليدينيل pyrrolidinyl، مجموعة بيريدينيل piperidinyl، مجموعة بيريزينيل piperazinyl، أو مجموعة مورفولينيل morpholinyl؛ و

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1a)، (A2b)، أو (A7c)،  $R^7$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، أو ذرة كلور chlorine atom؛ شريطة أنه، عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن (A1a)، توليفات مجموعات الاستبدال  $R^6$ ،  $R^7$  و  $R^8$  تستثنى توليفة ذرة هيدروجين hydrogen atom وذرة هالوجين halogen atom.

١٠

١٠- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٩ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)،  $Ar^1$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (B1)، (B2)، (B6b)، (B9c)، (B9d) و (B9d):  
[الصيغة الكيميائية ٨]



١٥

حيث  $R^1$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_3$ ، مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_3$ ، أو مجموعة ألكيل hydroxy  $C_1$  إلى  $C_4$  alkyl  $C_4$ ؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1) أو (B2)،  $R^{12}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، مجموعة سيانو cyano، مجموعة ألكيل alkyl

٢٠

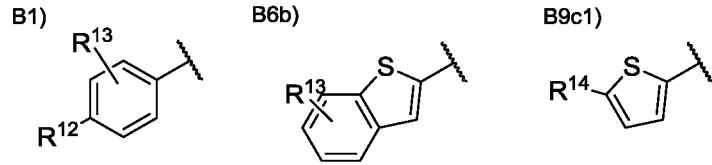
$C_1$  إلى  $C_3$ ، أو مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_6$ ؛ عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1) أو (B6b)،  $R^{13}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، مجموعة هيدروكسي hydroxy، ذرة فلور fluorine atom، أو ذرة كلور chlorine atom؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9c أو B9d)،  $R^{14}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، مجموعة ألكيل  $C_1$  إلى  $C_3$ ، مجموعة ميثوكسي methoxy، أو مجموعة إيثوكسي ethoxy؛  
عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9c أو B9d)،  $R^{15}$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen atom، ذرة فلور fluorine atom، أو ذرة كلور chlorine atom؛ و  
عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B2)، واحدة من  $W^{10}$  و  $W^{11}$  تكون عبارة عن N، وتكون الأخرى عبارة عن CH.

١١- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٠ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

١٠ في الصيغة (I)،  $Ar^1$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (B1، (B6b، و (B9C1):

[الصيغة الكيميائية ٩]



حيث عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1)،  $R^{12}$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ١٠  
عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1)؛

عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1 أو (B6b)،  $R^{13}$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية  
١٠ عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B1 أو (B6b)؛ و

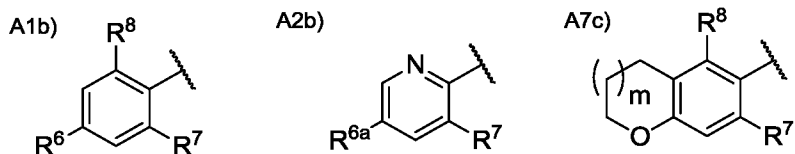
عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9 C<sub>1</sub>)،  $R^{14}$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ١٠  
عندما  $Ar^1$  تكون عبارة عن (B9c).

٢٠

١٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١١ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث

في الصيغة (I)،  $AR^2$  تكون عبارة عن مجموعة مختارة من المجموعة التي تتكون من (A1b، (A2b، و (A7c):

[الصيغة الكيميائية ١٠]



حيث، عندما تكون عبارة عن A2b)،  $R^6a$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٨  
عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A2b)؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A7c)،  $m$  تكون بحسب ما تم تحديده في عنصر الحماية ٨ عندما  
 $AR^2$  تكون عبارة عن A7b)؛

عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1b)،  $R^6$  تكون عبارة عن مجموعة سيانو cyano، مجموعة إيثيل  
ethyl، أو مجموعة ألكوكسي  $C_1$  alkoxy إلى  $C_3$ ؛

$R^7$  تكون عبارة عن ذرة فلور fluorine atom أو ذرة كلور chlorine atom؛ و  
عندما  $AR^2$  تكون عبارة عن A1b) أو A7c)،  $R^8$  تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen  
atom، ذرة فلور fluorine atom، ذرة كلور chlorine atom، أو مجموعة ألكيل  $C_1$  alkyl إلى  $C_3$ .

١٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث  
المركب الذي يتم تمثيله بالصيغة (١) تكون عبارة عن

(-)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-( $R^*4$ ,  $S^*3$ )]-٤-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل [يوريا 3-(2-oxopyrrolidin-4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-1-(4-fluorophenyl)-1-yl]urea

(-)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-( $R^*4$ ,  $S^*3$ )]-٤-أوكسو بيروليدين-٣-  
يل [يوريا 3-(2-oxopyrrolidin-4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-1-(4-chlorophenyl)-1-yl]urea

(-)-١-(٣، ٤-داي فلورو فينيل)-٣-[(٤-ميثوكسي فينيل)-٤-( $R^*4$ ,  $S^*3$ )]-٤-أوكسو  
بيروليدين-٣-يل [يوريا 3-(2-oxopyrrolidin-4-(4-methoxyphenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-1-(3,4-difluorophenyl)-1-yl]urea

(-) ۱- (۴-سیانو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۴-کلورو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(4-methoxyphenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(4-methoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۳-فلورو ۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-[(3S\*,4R\*)-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۲-فلورو ۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۲-کلورو ۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- [(R\* ۴, S\* ۳)] - ۴- (۲-میثیل ۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-) ۱- (۲، ۶-دای فلورو ۴-میثوکسی فینیل) -۲- اُکسو بیرولیدین -۳- یل [یوریا 3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea (-)- 1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-۱-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۵-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-

یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا 2-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(-)

oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-۱-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۵-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-

یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا 2-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(-)

oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-۱-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۶-فلورو-۲، ۳-دای هیدرو بنزو فیوران-۵-یل]-۲-اُکسو

بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا 2-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(-)

dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-۱-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۳-فلورو-۵-میثوکسی پیریدین-۲-یل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-

یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا 2-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(-)

oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۵-میثوکسی تیو فین-۲-یل]-۲-اُکسو

بیرولیدین-۳-یل یوریا 2-(5-methoxythiophen-2-yl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(4-fluorophenyl)-3-(-)

2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۴-میثیل تیو فینیل]-۲-اُکسو بیرولیدین-۳-

یل یوریا 2-(4-methylthiophenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(4-fluorophenyl)-3-(-)

yl]urea

(-)-۱-(۴-کلورو فینیل)-۳-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل]-۲-

اُکسو بیرولیدین-۳-یل یوریا 2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(-)

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-۱-(۴-سیانو فینیل)-۳-[(R\*۴, S\*۳)-۴-۲، ۶-دای فلورو-۴-میثوکسی فینیل]-۲-

اُکسو بیرولیدین-۳-یل یوریا 2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4-[(3S\*,4R\*)-1-(4-cyanophenyl)-3-(-)

methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٤-ميثوكسي فينيل) يوريا  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(٥-كلورو ثيازول-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(5-chlorothiazol-2-yl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(٦-كلورو بيريدين-٣-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(٥-كلورو بيريدين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(بنزو [b] ثيو فين-٢-يل)-٣-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-[(R\*٤, S\*٣)-٤-(٢, ٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]-٣-(٥-ميثيل ثيو فين-٢-يل) يوريا  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(5-methylthiophen-2-yl)urea

(-)-1-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(S\*٥, R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*,5S\*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-(٤-فلورو فينيل)-٣-[(R\*٥, R\*٤, S\*٣)-٤-(٤-ميثوكسي فينيل)-٥-ميثيل-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S\*,4R\*,5R\*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(+)-1-(٤-كلورو فينيل)-٣-[(S\*٤, R\*٣)-٢-أوكسو-٤-فينيل بيروليدين-٣-يل] يوريا  
 (+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3R\*,4S\*)-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-3-yl]urea



(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
٣-یل [یوریا ٣-یل (٤-کلورو فینیل) ٣-٤-٤-میتوکسی فینیل) ١-میتیل ٢-أوکسو بیرولیدین -  
(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
٥ (±)-trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea  
٣-یل [یوریا ٣-یل (٤-کلورو فینیل) ٣-٤-٤-میتوکسی فینیل) ١-میتیل ٢-أوکسو بیرولیدین -  
(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
١٠ (-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
٣-یل [یوریا ٣-یل (٤-کلورو فینیل) ٣-٤-٤-میتوکسی فینیل) ١-میتیل ٢-أوکسو بیرولیدین -  
(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
١٥ (-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
٢٠ (-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
٢٥ (-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea  
٣-یل [یوریا ٣-یل (٤-کلورو فینیل) ٣-٤-٤-میتوکسی فینیل) ١-میتیل ٢-أوکسو بیرولیدین -  
(-)-1-[3-(4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)]urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea  
 يـلـ[٣-(٤-٢-٦-داي فلورو-٤-ميثوكسي فينيل)-٢-أوكسو بيروليدين-٣-يل]  
 (-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea



- (-) ۳، ۵-دای فلورو-۴- $\{S^*4, R^*3\}$ -(۴-۳)-(۴-فلورو فینیل) یوریدو-۵-اؤکسو  
 بیرولیدین-۳-یل { بنز آمید ۵-3,5-difluoro-4- $\{(3R^*, 4S^*)$ -4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-  
 oxopyrrolidin-3-yl} benzamide

(-) ۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- $\{Z, R^*4, S^*3\}$ -۲-(میتوکسی ایمینو)-۴-(۴-میتوکسی فینیل)  
 ۵ بیرولیدین-۳-یل [یوریا ۴-(4-fluorophenyl)-3- $\{(3S^*, 4R^*, Z)$ -2-(methoxyimino)-4-(4-  
 methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl] urea

(-) ۱-(۴-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی ایمینو) بیرولیدین-۳-یل  
 ۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا ۴-(4-fluorophenyl)-2- $\{(3S^*, 4R^*, Z)$ -4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-  
 (methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl) urea

(-) ۱-(۴-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتوکسی ایمینو) ۱۰  
 بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا ۴-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-  
 (methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl) urea

(-) ۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- $\{Z, R^*4, S^*3\}$ -۲-(۲-هیدروکسی ایثوکسی ایمینو)-۴-(۴-میتوکسی فینیل)  
 ۱۵ میثوکسی فینیل) بیرولیدین-۳-یل { یوریا ۴-(4-fluorophenyl)-3- $\{(3S^*, 4R^*, Z)$ -2-  
 (hydroxyethoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl] urea

(-) ۱-(۴-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۲-هیدروکسی  
 ایثوکسی) ایمینو [بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا ۴-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-  
 (2-hydroxyethoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl) urea

(-) ۱-(۴-فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(۶-دای فلورو-۴-میتوکسی فینیل)-۲-(میتیل ایمینو) ۲۰  
 بیرولیدین-۳-یل-۳-(۴-فلورو فینیل) یوریا ۴-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-  
 (methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl) urea

(-) ۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- $\{Z, R^*4, S^*3\}$ -۲-(۲-هیدروکسی ایمینو)-۴-(۴-میتوکسی فینیل)  
 ۲۵ فینیل) بیرولیدین-۳-یل [یوریا ۴-(4-fluorophenyl)-3- $\{(3S^*, 4R^*, Z)$ -2-(2-hydroxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl] urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

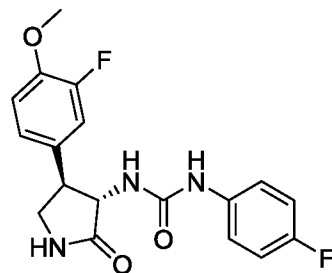
(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

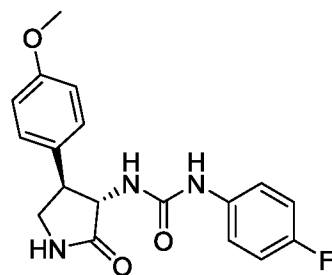
(-)-1-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

(-)-1-[(R\*4, S\*3)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)urea

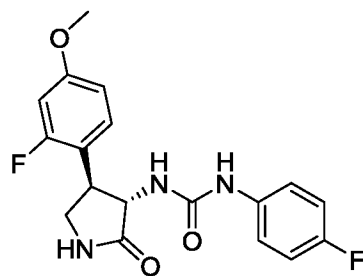
٢٠ ١٤- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



١٥- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:

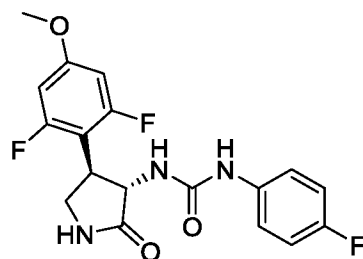


١٦- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:

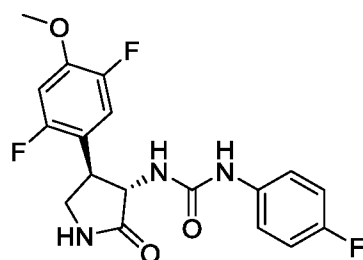


٥

١٧- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:

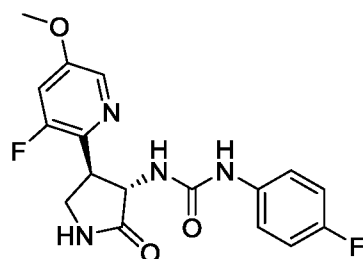


١٨- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:

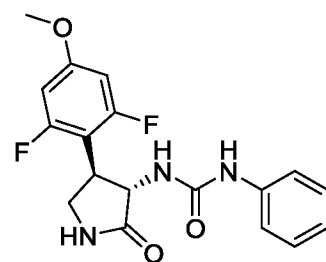


١٠

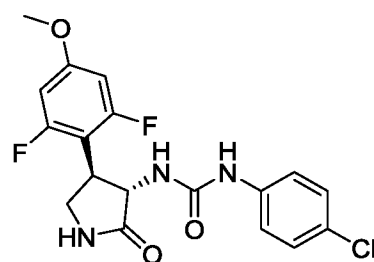
١٩- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



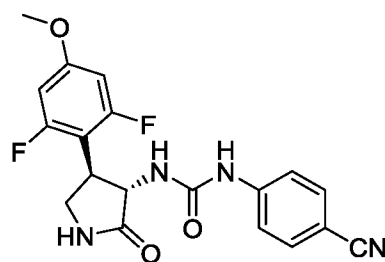
٢٠- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



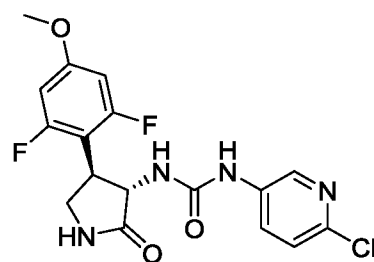
٢١- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



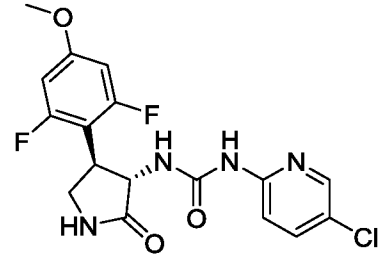
٢٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



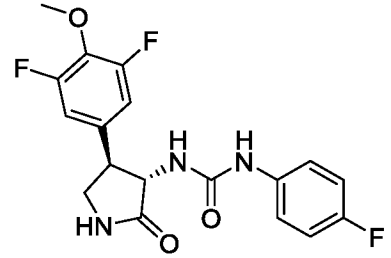
١٠ ٢٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



٢٤- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



٢٥- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب عبارة عن:



٥

٢٦- الصيغة الصيدلانية تشتمل على، كمكوّن فعّال active ingredient، المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٢٥ أو ملح مقبول دوائياً منه.

٢٧- تركيبة صيدلانية pharmaceutical composition تحتوي على المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٢٥ أو ملح مقبول دوائياً منه ومادة حاملة مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable carrier، للاستخدام في الوقاية من أو علاج الأمراض التهابية inflammatory diseases، أمراض المسالك الهوائية المزمنة chronic airway diseases، السرطانات cancers، الإنتان septicemia، الأعراض التحسسية allergic symptoms، عدوى فيروس نقص المناعة البشري human immunodeficiency virus الارتجاعي retrovirus، اضطرابات الدورة الدموية circulatory disorders، التهاب الأعصاب neuroinflammation، الاضطرابات العصبية nervous disorders، الآلام pains، أمراض بريون prion diseases، الداء النشواني amyloidosis، والاضطرابات المناعية immune disorders.

١٠

١٥



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](mailto:patents@kacst.edu.sa)