مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٧٧١
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/١١/٠٥ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/١٠/٠٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: ستيفاني بيلوسو، ادوارد بي. هولسون، بريان تي. هوبكينس، دانييل ايه. سنيدير، الفريدو سي. كاسترو، ميشيل جيه. جروجان، نيي أو . كوني

[73] مالك البراءة : إنفينتي ديسكفري ، إنك
عنوانـــه: ٧٨٠ ميموريـــال درايـــف، كامبريـــدج، ماساشوستيس، ٧٩٧٠١- ٤٤٣٨، امريكا
جنسيته: امريكية

[74] الوكيل: احمد نجدت بازارباشي

[21] رقم الطلب: ٠٦٢٧٠٤٦٢

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٧/١١/٢٥ هـ
الموافق : ٢٠٠٦/١٢/١٦ م

[30] US ٦٠/٧٥٠٩٨٧ ٢٠٠٥/١٢/١٦م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) : A61K 31/402
C07D 207/16

[56] المراجع:
US ٢٠٠٦/٠٢٥٤٦٠ ٢٠٠٦/٠٢/٠٢م

اسم الفاحص: فهد بن حمود الحربي

[54] اسم الاختراع: مركبات وطرق لتثبيط التفاعل بين بروتين BCL وشركاء الارتباط

Compounds and methods for inhibiting the interaction of BCL proteins with binding partners

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات حلقية والتي ترتبط ببروتينات proteins BCL وتثبط خلفية BCL. والتركيبات المتضمنة تلك المركبات، وطرق علاج اضطرابات الوسائط المصحوبة بزيادة التكاثر، كما في السرطان.

عدد عناصر الحماية (٢٠)

مركبات وطرق لتثبيط التفاعل بين بروتين BCL وشركاء الإرتباط

Compounds and Methods for Inhibiting the Interaction of BCL Proteins with Binding Partners

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتمتع هذا الطلب بحق أسبقية إستناداً إلى طلب البراءة الأمريكي الوقتي رقم ٦٠/٧٥٠٩٨٧ المودع في ١٦ ديسمبر ٢٠٠٥ والذي يدخل بأكمله في هذا الوصف بوصفة مرجع.

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات مخلطة حلقية heterocyclic تفيد في علاج السرطان treating cancer.

تلاشي أو تنظيم موت الخلية cell death ، مهم في تطورات الجينية/ التشريحية الطبيعية normal embryological/anatomical. وفي دفاع المستقبل وتثبيط النمو السرطاني cancer، التنظيم الخاطئ لتلاشي الخلايا cells يتضمن في السرطان cancer وأمراض بشرية أخرى، والتي تنتج من عدم التوازن بين عملية أنقسام الخلية وموت الخلية cell death. النقطة الأساسية لفحص التلاشي هي تنظيم خروج السيتوكروم cytochrome، من الميتوكوندريا mitochondria. ينظم خروج السيتوكروم cytochrome ، في جزء، بواسطة أعضاء عائلة البروتين Bcl-٢ protein تشمل عائلة البروتين Bcl-٢ protein كلاً من: جزيئات مضادة التلاشي anti-apoptotic ، مثل: Bcl-٢ و Bcl-XL. وجزيئات مثل: Bax، Bak، Bid، و Bad. تقدم الـ Bcl-٢ خلية السرطان cancer cell بمنع تدوير الخلية الطبيعي normal cell بسبب تقنيات موت الخلية العضوي . ويلاحظ تعبير Bcl-٢ على ٧٠٪ من سرطان الثدي breast cancer وكثير من أشكال السرطان cancer الأخرى.

تظهر الجزيئات الصغيرة المختلفة تثبيط وظائف الـ Bcl-٢، وبالرغم من ذلك، هناك حاجة لإضافة جزيئات صغيرة لترتبط بـ Bcl-٢ وتثبط وظيفتها المضادة لتلاشي السرطان anti-apoptotic cancer. وتحفز موت الخلايا cells death في الأورام cancer.

الوصف العام للإختراع:

تتعلق أحدى مظاهر الاختراع بالمركبات المخلطة الحلقية وبأملاح المقبولة صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts من هذه المركبات في حالات معينة ، يشتمل المركب الحلقي المخلط heterocyclic على نيتروجين nitrogen يحتوى خمس أضلاع في قلب المخلط الحلقي heterocyclic core. مثل: بيروليدين pyrrolidine، أوكسازولدين oxazolidine، ثيازولدين thiazolidine، إميدازولدين imidazolidine، أو بيرازولدين pyrazolidine، ومشتقاتهما غير المشبعة ، في مثال آخر، يشتمل المركب الحلقي المخلط heterocyclic على نيتروجين nitrogen يحتوى ستة أضلاع في قلب المخلط الحلقي heterocyclic. مثل: ببريدين piperidine، مورفولين morpholine، ببرازين piperazine، ثيوببرازين thiopiperazine، مشتقاتهما الغير مشبعة. في مثال آخر، يمكن إستبدال الحلقة الحلقية المخلطة heterocyclic ذات الست أو الخمس أضلاع بمجموعة أوكسو oxo أو ثيو أكسو thioxo (مثل: بيرولدون pyrrolidone، أوكسازولداي نون oxazolidinone، إميدي دازوليدون imidazolidone، ثيازولدون thiazolidone) وترتبط ذرة نيتروجين nitrogen atom من الحلقة المخلطة الحلقية heterocyclic ببديل مجموعة ار الكيل aralkyl، وبديل مجموعة ار الكيل aralkyl هو بديل مجموعة بنزيل benzyl، تستبدل حلقة المخلط الحلقي heterocyclic core بمجموعة هيدروكسي مثيل hydroxy methyl أو هيدروكسي إثيل hydroxy ethyl. و/ أو تستبدل بمجموعة أميد amide.

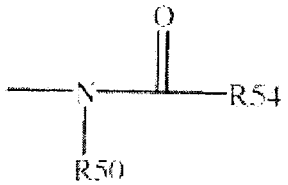
في مظهر آخر يتعلق الإختراع بمركبات صيدلية تشمل واحد أو أكثر من مركبات المخلط الحلقي heterocyclic core من الإختراع. أو أملاحها، في مظهر أبعد، يتعلق

الإختراع الحالي بطريقة إستخدام المركبات المذكورة بالأعلى أو أملاحهم المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable. وحيداً أو مدمجاً مع عوامل أخرى لعلاج السرطان treating cancer ، خصوصاً، يوفر الإختراع طريقة علاجية تشمل علاج حالة تتميز بتكاثر مرضي للخلايا الثديية mammalian cells بتناول كمية مؤثرة من مركب الإختراع الحالي.

يقصد بتعريفات المصطلحات هنا يتضمن الحالة الحالية لتعريفات هذا المجال للتعرف على كل مصطلح في المجال الكيميائي chemical والتحضير الصيدلي. حيث يتضمن، توفير الأمثلة، تطبق التعريفات للمصطلحات طول إستخدامها في هذا الخصوص. إلا إذا حددت بطريقة أخرى في مثال معين، سواء كان منفرداً أو جزء من مجموعة أكبر.

كما هو مستخدم هنا، تعريف كل تعبير، مثل: الكيل alkyl، m، n، .... إلخ. عند حدوثها أكثر من مرة في أى تركيب كيميائي chemical ، يقصد إعتمادها على تعريفها في مكان آخر في التركيب.

يشير مصطلح "أسيل أمينو acylamino" إلى جزئية يمكن تمثيلها بالصيغة العامة



حيث R٥٠ معرفة بالأسفل، وتمثل R٥٤ بهيدروجين a hydrogen، الكيل alkyl، الكنيل alkenyl، أو –(CH٢)m-R٦١، حيث m و R٦١ معرفين بالأسفل.

مصطلح "الكنيل alkenyl " و "الكينيل alkenyl" يشيروا إلى مجموعات أليفاتية aliphatic غير مشبعة متناظرة في الطول والاستبدال الممكن من الالكيلات alkyls مذكورة بالأعلى، ولكن تحتوى على الأقل على رابطة واحدة، رابطة ثنائية، رابطة ثلاثية بالترتيب.

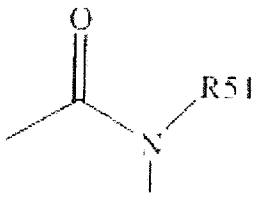
تشير المصطلحات "الكوكسي alkoxy"، "الكوكسيل alkoxyl " إلى مجموعة الكيل alkyl ، معرفة بالأعلي، لديها عامل أوكسجين oxygen radical، متصل به. تمثيل مجموعات

الكوكسيل alkoxyl يشتمل على ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy ، بروبيل أوكسي propyloxy، ثلاثي بيوتوكسي tert-butoxy وأمثالهم.

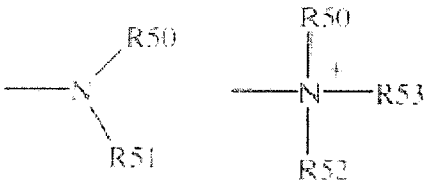
تشير مصطلح "الكيل alkyl " إلى عامل من مجموعات أليفاتية aliphatic مشبعة، تشمل مجموعات الكيل alkyl غير متفرعة السلسلة، مجموعات الكيل alkyl متفرعة مجموعات (اليسيكليك) الكيل حلقي cycloalkyl (alicyclic)، مجموعات الكيل بديل الكيل حلقي alkyl substituted cycloalkyl، مجموعات الكيل حلقي بديل لالكيل cycloalkyl substituted alkyl ، في تجسيمات معينة، سلاسل الكيل alkyl متفرعة أو غير متفرعة لها ٣٠ أو أقل من ذرات الكربون carbon atoms في هيكلها (مثل C١-C٣٠ لسلسلة مستقيمة، C٣-C٣٠ لسلسلة متفرعة). وفي تجسيمات أخرى ٢٠ أو أقل، في تجسيم خاص لدى الالكيل الحلقي cycloalkyls من ٣- ١٠ ذرات كربون carbon atoms ١٠-٣ في تركيب الحلقة، في تجسيم معين الالكيل الحلقي cycloalkyls ، ثنائي الكيل حلقي bicycloalkyls ، متعدد الالكيل الحلقي polycycloalkyls ، تستبدل أكثر بواحد أو أكثر من مستبدلات الالكيل alkyl.

يشير مصطلح "ثيو الكيل alkylthio" بمجموعة الكيل alkyl ، كما هو معرف بالأعلي، له عامل كبريت sulfur radical متصل به، في تجسيمات معينة، جزئية "ثيو الكيل alkylthio " ممثلة بواحد من كبريت- الكيل alkyl ، -S- الكنيل S-alkenyl ، -S- الكينيل S-alkynyl ، و R٦١ S-(CH٢)m-، حيث m و R٦١ معرفة بالاسفل، تمثل مجموعات ثيو الكيل alkylthio شاملة. ثيو مثيل methylthio، ثيو إثيل ethylthio ، وأمثالهم.

تعرف على مصطلح "أميدو amido" كبديل أميني للكربونيل amino-substituted carbonyl تشمل جزئية ممثلة في الصيغة العامة:



حيث R٥٠ و R٥١ المذكورة بالأسفل. تجسيمات معينة للأميد amide في الإختراع الحالي والتي لا تشمل الاميد amide والتي تعتبر غير ثابتة. ويتعرف المجال على مصطلحات "أمين amine" و "أمينو amino" مشيراً إلى الأمينات amines المستبدلة والغير مستبدلة. مثل الجزئية الممثلة في الصيغة العامة:



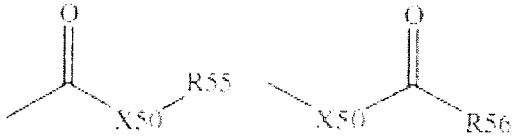
حيث به R٥٠ و R٥١ و R٥٢ كلهم معتمدين على وجود هيدروجين hydrogen ، الكيل alkyl ، الكنيل alkenyl ، (CH٢)m-R٦١-، أو R٥١ و R٥٠ مع بعضهم يرتبطو بذرة نيتروجين nitrogen atom ليكملوا المخلط الحلقي heterocyclic core ليكون من ٤ إلى ٨ ذرات في بنية الحلقة ring structure. تمثل R٦١ بالكيل alkyl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، حلقي مخلط heterocyclic ، متعدد الحلقة polycycle، و m= صفر أو تفاضل في معدل من ١ إلى ٨، في تجسيم آخر، R٥٠ و R٥١ (وإختيارياً R٥٢) كلهم معتمدين بتمثيلهم بهيدروجين a hydrogen ، الكيل alkyl ، الكنيل alkenyl ، أو (CH٢)m-R٦١-، هكذا يشمل مصطلح "الكيل أمين alkylamine" مجموعة أمين amine ، كما ذكر بالأعلي، لديها الكيل alkyl مستبدل أو غير مستبدلة لها، توضح: على الأقل واحد من R٥٠ أو R٥١ هي مجموعة الكيل alkyl.

مصطلح "أر الكيل aralkyl " يستخدم هنا للإشارة إلى إستبدال مجموعة الكيل alkyl بمجموعة أريل aryl (مثل: مجموعة أروماتية aromatic، أروماتية حلقية

heteroaromatic). يستخدم هنا مصطلح " أريل aryl " يشمل حلقة مفردة مكـــونة من ٥، ٦، و ٧ أضلاع لمجموعة أروماتية aromatic ، والتي تشمل على صـــفر إلى أربع ذرات مخلطة heteroatoms كمثال: بنزين benzene، أنثراسين anthracene، نفثالين naphthalene، بيـرورين pyrene، بيـرول pyrrole، فيـوران furan، ثيوفـــن thiophene، إميـدازول imidazole، أوكسازول oxazole، ثيازول thiazole، تيـارزول triazole ، بيـرازول pyrazole ، بيريـدين pyridine ، بيرازين pyrazine ، بيردازيـــن pyridazine و بيرميدازين pyrimidine، ومثلهم، لدى هذه المجموعات الأريلية aryl "ذرات مخلطـــة heteroatoms" في بنية الحلقـــة ring structure وتشـــير أيضاً إلـــى "أريـــل مخلـــط حلقـي aryl heterocycles " أو "مخلط أروماتي heteroaromatics" يمكن إستبدال الحلقة الأروماتية heteroaromatic في موقع واحـــد أو أكثر من الحلقـــة بمستبدلات كالمذكـــورة بالأعلـــى، مثال: هالوجين halogen ، أزيـــد، الكيل alkyl ، ار الكيل aralkyl ، الكنيل alkenyl ، الكينيل alkynyl ، الكيل حلقي cycloalkyl، هيدروكسيل hydroxyl ، الكوكسيل alkoxy ، أمينـو amino ، نيتـــرو nitro، سـلفاهيدريل sulfhydryl، أمينـــو amino ، أميـدو amido ، فوســـفونات phosphonate، فوســـفينات phosphinate، كربونيل carbonyl، كربوكسيل carboxyl، سيليل silyl، إثير ether، ثيـو الكيل alkylthio ، سلفونيل sulfonyl، سلفون أميد sulfonamido، كيتون ketone، الدهيـد aldehyde، إستر ester، حلقـي مخلط heterocyclyl ، جزيئات أروماتية aromatic أو مخلـط أروماتي heteroaromatic moieties، -CF، -CN، أو مثلهـــم. ويشمل صـــيغة "أريل aryl " أيـضاً حلقة متعـــددة الحلقية polycyclic ring. نظم لديها إثنين أو أكثـــر من حلقات rings (حلقية/دائرية) بها كربونتين carbons أو أكثر وهي علامة لحلقتين متـصلتين (الحلقـات rings هـي حلقات ملتصقة). حيث بها على الأقل إحدى الحلقات أروماتية heteroaromatic ، مثل الحلقـات الحلقيـــة الآخرى يمكـن أن تكـون الكـيلات حلقيـة cycloalkyls، الكنيـــلات حلقيـة

cycloalkenyl، الكينيلات حلقية cycloalkynyls، أريلات aryls ، و/ أو مخلط حلقات heterocyclic.

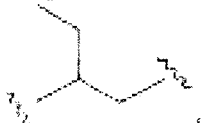
يشمل "كربوكسي carboxy" جزيئات كهذه تمثل بالصيغ العامة:



ترتبط أو تمثل X٥٠ بأوكسجين oxygen أو كبريت sulfur وكل R٥٥ و R٥٦ مثلين بهيدروجين a hydrogen ، الكيل alkyl ، الكنيل alkenyl ، -(CH٢)m-R٦١، أو ملاح مقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable، حيث R٦١ و m مذكورة بالأعلي.

يستخدم مصطلح "ثنائي العامل" أو "ثنائي التكافؤ" بالتبادل وتشير إلى أي سلسلة من مجموعات ثنائية التكافؤ من: مجموعات: الكيل alkyl ، الكينيل alkynyl ، الكنيل alkenyl ، كيل أمينو alkylamine ، الكوكسي alkoxy ، الكيل حلقي cycloalkyl، الكيل حلقي مخلط heterocycloalky، أريل aryl ، ار الكيل aralkyl ، حلقي مخلط heterocyclic ، أريل مخلط heteroaryl، أر الكيل مخلط heteroaralkyl، مثال:

الكيل ثنائي التكافؤ bivalent alky أو الكيل ثنائي alkyl diradical العامل، وأيضاً



الكيل ثنائي التكافؤ bivalent alky أو الكيل ثنائي العامل alkyl diradical ،

أريل ثنائي التكافؤ a bivalent aryl أو أريل ثنائي العامل aryl diradical،

أر الكيل ثنائي التكافؤ bivalent aralkyl أو أر الكيل ثنائي العامل aralkyl diradical،

(الكيل alkyl) أر الكيل مخلط heteroaralkyl ، أو (الكيل alkyl) أر الكيل مخلط ثنائي العامل diradical (alkyl)heteroaralkyl، أمثلة نوعية تشمل الكينات alkylenes في البنية العامة (CH٢)X حيث X من ١-٦ وتبعاً لربط الالكنيلين alkenylene والاكينيلين alkynylene لهم من ٢-٦ ذرات كربون carbon atoms ٦-٢ وواحد أو أكثر من روابط أحادية، ثنائية، ثلاثية، مجموعات حلقية الالكيلين cycloalkylene لديها من ٣-٨ أضلاع، لدى مجموعات ار الكيل aralkyl واحد من التكافؤ المفتوح على حلقة أريل aryl ring واحد على جزء الالكيل alkyl كما في

يستخدم هنا "هالو الكيل haloalkyl" مشيره إلى مجموعة الكيل alkyl حيث بأي مكان بها من ١ إلى كل الهيدروجينات hydrogens يتم إستبدالهم بـ هاليد halide. "بيرهالو الكيل perhaloalkyl" بها كل الهيدروجينات hydrogens أستبدلت بهاليد a halide.

يستخدم هنا صيغة "ذرة مخلطة heteroatom" وتعني ذرة من أي عنصر غير الكربون أو الهيدروجين hydrogen ، مثال على ذرات مخلطة heteroatoms تشمل: بورون boron، نيتروجين nitrogen ، أوكسجين oxygen ، فوسفور phosphorus، كبريت sulfur ، سيلينيم selenium.

تشير مصطلحات " حلقي المخلط heterocyclic " أو "مجموعة حلقية مخلطة heterocyclic" لـ ٣ إلى ١٠ أضلاع بنية الحلقة ring structure ، المفضل أكثر ٣ إلى ٧ أضلاع في الحلقة. وتحتوي بنية الحلقة ring structure واحد إلى أربع ذرات مخلطة heteroatoms. يمكن للحلقي المخلط heterocyclic أن يكون متعدد الحلقات rings. تشمل

مجموعات حلقية مخلطة heterocyclic كمثال: تيوفين thiophene، ثيانثرين thianthrene، فيوران furan ، بيران pyran، أيزوبنزوفيوران isobenzofuran، كرومين chromene، زانثين xanthene، فين أوكساثين phenoxathiin، بيرول pyrrole ، إميدوزول imidazole، بيرازول pyrazole، أيزوثيازول isothiazole، ايزوأوكسازول isoxazole ، بيريدين pyridine، بيرازين pyrazine، بيرميدين pyrimidine، بيردازين pyridazine، إندولدين indolizine، أيزوإندول isoindole، إندول indole، إندازول indazole، بيرين purine، كوينوزلين quinolizine، أيزوكينولين isoquinoline، كينولين quinoline، فتالزين phthalazine، نفثاردين naphthyridine، أكردين acridine ، بيرإميدين pyrimidine، فينانثرولين phenanthroline، فينازين phenazine، فينارسازين phenarsazine، فينوثيازين phenothiazine، كينوكسالين quinoxaline ، كينوزولين quinazoline، سينالين cinnoline، بتريدين pteridine، كربازول carbazole، فيورازان furazan، فينو أوكسازين phenoxazine، بيرولدين pyrrolidine، أوكسولان oxolane، ثيولان thiolane، أوكسازول oxazole ، بيبريدين piperidine ، بيبرازين piperazine ، مورفولين morpholine ، لاكتون lactones ، لاكتام lactams مثل: أزتيدينون azetidinones، بيروليدينون pyrrolidinones، سللتام sultams، سلتون sultones، وأمثالهم، يمكن إستبدال حلقة الحلقي المخلط heterocyclic في موقع واحد أو أكثر بمستبدل من المذكور من بالأعلى ، كمثال: هالوجين halogen، الكيل alkyl ، ارالكيل aralkyl ، الكنيل alkenyl ، الكينيل alkynyl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، هيدروكسيل hydroxyl، أمينو amino ، نيترو nitro، سلفاهيدريل sulfhydryl ، أمينو amino ، فوسفات phosphonate ، فوسفينات phosphinate ، كربونيل carbonyl ، كربوكسيل carboxyl ، سيليل silyl ، إثير ether ، ثيو الكيل alkylthio ، سلفونيل sulfonyl ، كيتون ketone ، الدهيد aldehyde ، إستر ester ، حلقي مخلط heterocyclic ، جزيئات أروماتية aromatic ومخلط أروماتي heteroaromatic، -CN، -CF٣، وأمثالهم.

يعني هنا مصطلح "نيترو nitro " بـ $-NO_2$، و "هالوجين halogen " تصميمات -Cl، -F، -Br، و -I. وصيغة "سلفهيدريل sulfhydryl" تعني -SH، ومصطلح "هيدروكسيل hydroxyl -OH"، ومصطلح "سلفونيل sulfonyl " يعني $-SO_2$-.

يشير مصطلح "أوكسو oxo " إلى كربونيل carbonyl أوكسجين (=O).

تشير مصطلحات "متعدد حلقة polycycle " أو "مجموعة متعدد الحلقة polycycle " إلى حلقتين أو أكثر من الالكيل حلقي cycloalkyl ، الكنيل حلقي cycloalkenyls، الكينيل حلقي cycloalkynyls، أريل aryl ، و/ أو حلقي مخلط heterocyclic. ويها ذرتين أو أكثر من الكربون carbon مميزين لحلقتين متجاورتين. مثل: الحلقات rings هي (حلقات ملتصقة fused rings). الحلقات rings المرتبطة من خلال ذرات غير متجاورة تصطلح بـ "حلقات جسرية" تستبدل كل من الحلقات rings من متعدد الحلقي polycycle بمستبدلات مذكورة بالأعلى كمثال: هالوجين halogen ، الكيل alkyl ، ارالكيل aralkyl ، الكنيل alkenyl ، الكينيل alkynyl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، هيدروكسيل hydroxyl ، أمينو amino ، نيترو nitro ، سلفاهيدريل sulfhydryl ، أمينو amino ، فوسفات phosphonate ، فوسفينات phosphinate ، كربونيل carbonyl ، كربوكسيل carboxyl ، سيليل silyl ، إثير ether ، ثيو الكيل alkylthio ، سلفونيل sulfonyl ، كيتون ketone ، الدهيد aldehyde ، إستر ester ، حلقي مخلط a heterocyclyl، جزيئات أروماتية aromatic ومخلط أروماتي heteroaromatic، -CN، $-CF_3$-، وأمثالهم. تعني عبارة "مجموعة حماية" المستخدمة هنا ببدائل مؤقته لحماية المجموعة الوظيفية المتفاعلة المحتملة من التحول الكيميائي chemical الغير مرغوب به، أمثلة على مجموعات الحماية تشمل: الإسترات esters: مثل أحماض الكربوكسيليك carboxylic acids، أسيل إثير silyl ethers من الكحوليات alcohols، الأستيال acetals وكيتال ketals من الألديهيدات aldehydes. والكيتونات ketones ، بالترتيب، يراجع مجال المجموعة الحامية الكيميائية chemical في (Greene، T. W.؛ Wuts، P. G.

M. بها مجموعات للحماية في الكيمياء chemical العضوية organic ، الثاني، Wiely، نيويورك New York، ١٩٩١): تشير مصطلحات (تريفلي triflyl)، (توسيل tosyl)، (مسيل mesyl)، و (نونافليل nonaflyl) إلى مجموعات ثلاثي فلورو ميثان سلفونيل trifluoromethanesulfonyl، بارا- تولوين سلفونيل *p*-toluenesulfonyl ، ميثان سلفونيل methanesulfonyl، نونافلوربيوتان سلفونيل nonafluorobutanesulfonyl، بالترتيب. مصطلحات "تراي فلات triflate"، وتوسيلات tosyls ، "مسيلات mesyls " (تريفلي triflyl)، (توسيل tosyl)، (مسيل mesyl)، و(نونافليل nonaflyl) إلى مجموعات ثلاثي فلورو ميثان سلفونيل ester trifluoromethanesulfonate، بارا- تولون سلفونيل *p*- ester toluenesulfonyl ، ميثان سلفونيل methanesulfonyl ، نونافلوربيوتان سلفونيل nonafluorobutanesulfonyl ، المجموعة الوظيفية إستر ester وجزيئات تحتوي على مجموعات حلقية بالترتيب.

تشير مصطلح "ثيو أكسو thioxo " إلى كربونيل كبريت carbonyl (=S).

إختصارات: Me، Et، Ph، Tf، Nf، Ts، Ms، تعبر عن، مثيل methyl، إثيل ethyl ، فنيل phenyl، ثلاثي فلورو ميثان سلفونيل trifluoromethanesulfonyl ، نونافلوروميثان سلفونيل nonafluorobutanesulfonyl، بارا- تولوين سلفونيل *p*-toluenesulfonyl وميثان سلفونيل methanesulfonyl ، بالترتيب يستفيد من قائمة الإختصارات الكيميائي العضوي organic chemists ذو الخبرة في المجال وتظهر في أول مسائلة من كل إصدار من جريدة الكيمياء العضوية organic chemists. هذه القائمة موجودة في قائمة مسماه: إختصارات القائمة المعيارية.

ومن المفهوم أن "الإستبدال" أو "مستبدلة substitued" يشمل الشرط المضمن أن الاستبدال وفقاً لسماحية التكافؤ في الذرة المستبدلة والمستبدل به، ينتج الإستبدال في

مركب ثابت مثل: التي لا تقوم بالتحول المفاجأ كما في إعادة التنظيم، عمل الحلقات rings ، cyclization ، elimination .... إلخ.

توجد مركبات معينة في أشكال هندسية، ممثلات مجسمة، ويدرس الإختراع الحالي كل مثل هذه المركبات شامل المتشابهات سيس (Cis) وترانس (trans)، المتطابقات كصور في المرآه R و S، متشابهات غير متطابقة الصورة بالمرآه، متماثلات (-d)، متماثلات (-l)، وخليطهم من المتشابهات غير النشطة، وخليطهم، وكلهم يهدف هذا الإختراع، إضافة ذرات كربون carbon atoms غير منتظمة كما في المستبدل، مثل مجموعة الكيل alkyl ، وكل مشابهاتها كما فى خليطهم، ويقصد شمولهم في هذا الإختراع. تشير العبارات "إضطراب وسائط- Bcl" و "إضطراب تحدث بواسطة خلايا البروتين-Bcl proteins" لحالات مرضية والأمراض التي بها يلعب بروتين-Bcl protein دونهم بها.

تتعلق مثل هذا الأدوار مباشرة بحالة مرضية أو تتعلق بحالة بطريقة غير مباشرة. تتحسن الصورة العامة لهذا الصنف لتلك الحالات وذلك بتثبيط نشاط الـ، وظائف الـ، المصاحبة لبروتين Bcl protein. كما هو مستخدم هنا.

يقصد بـ "Bcl" و "بروتين Bcl protein" لتشمل واحد أو أكثر من عائلة تحتية Bcl-٢ لمضادات تلاشي بروتينات anti-apoptotic proteins Bcl-٢، Bcl-w، Mcl-١، Bcl-XL، A١، Bf١١، Bcl-B، BOO/DIVA، ومشابهاتهم.

تشير مصطلحات "تناول معاً" و "تناول مختلط" كلاهما إلى تلاقي التناول (تناول عاملين أو أكثر من العوامل العلاجية في الوقت نفسه) ووقت مختلف للتناول (تناول عاملين علاجيين أو أكثر في وقت مختلف عن وقت تناول عوامل أو عامل علاجي إضافي). طالما أن العوامل العلاجية موجودة لمريض لبعض الأمتداد في نفس الوقت.

تخليق مركبات حلقية مخلطة heterocyclic.

في مثال معين، المركبات الحلقية المخلطة heterocyclic للإختـــراع الحـــالي هـــي حلقات مخلطة خماسية five membered heterocycles، يمكـــن تحـــضير الحلقـــات الخماســية المخلطة من تفاعل ثلاثي الفـــسفوجيني triphosgene، ثيوفـــسفوجين thiophosgene، ثيونيـــل كلـــوريد thionylchloride، ســـلفونيل كلوريد sulfonylchloride، ومثلهم: ١، ٢- أمينو كحول amino alcohols ١،٢، ١، ٢- أمينو ثيول amino thiols ١،٢ أو ١، ٢- ثنـــائي أميـــــن ١،٢ diamines، في شاهد معين، تحضر الحلقـــــات خماسية المخلطة فـــي الإختـــــراع الحـــالي بتفاعل ١، ٢- كحـــــول أميني amino alcohol ١،٢، ١، ٢- ثيول أمينـــو amino thio ١،٢ أو ١، ٢- ثنائي أمين diamine ١،٢ مع ألدهيد aldehyde أو كيتون ketone ، في مثال آخـــــر، يمكن تخليق الحلقات المخلطة heterocyclic في الإختراع الحـــــالي من عمل حلقات rings من أحماض جاما أمينو gamma amino acids ليعطي ٢- بيريدون ٢-pyrridones. في مثال آخـــر، يمكن تخليـــق الحلقات الخماسية five membered heterocycles في الإختـــراع الحـــالي مـــن إســـتخدام [٢+٣] تفاعل إضـــــافة حلقة cycloaddition بين أزا أليـــل أنيـــــون azaallyl anion أو أزوميثين azomethine مـــقدم أو الكين alkene. مصدر أزوميثين azomethine مـــن المـــادة الخاضعة والالكيـــــن alkene يمكن أحتوئها علـــى مجموعـــات وظيفيـــة مناســـب الأشـــــتقاق الكيميائي chemical تتبع تخليـــــق قلب البيروليـــدين pyrrolidine. فـــي مثـــال معيـــــن، حمض لويس Lewis acid مثل: AgOAc، يضاف التفاعـــــل، وفي مثـــال معـــين، يعرض خليط التفاعل للتسخين، علي العمـــــوم، ينفذ تفاعـــــل في وسائط تفاعـــــل ســـائل، لكن يمكن تنفيـــذه علـــى دعامة صـــــلبة. في مثال معين، تخـــــلق الحلقـــــات المخلطـــــة heterocyclic من [٣+٢] حلقي مضـــــاف من نيتـــــرون nitrones وكحـــــول الليل allylic alcohols ، يمكن تفاعـــــل كحـــــول-٥- مثيـــل ٥-methyl alcohol علـــى الحلقـــــي المضـــــاف cycloadducts الناتج مـــــع ميســـــيل كلوريد mesyl chloride لتحصـــــل على ٥- مثيل ميسيل- أيزوأوكســـــازولدين ٥-methyl-mesylate-isoxazolidine. بـــالتعرض لـــــ

Sm١، تقل رابطة N-O من أيزوأكسازوليدين isoxazolidine، وبشكل الأمين حلقة cyclizes amine بشكل مفاجأ لعمل بيروليدين pyrrolidine ، موصوفة في الأمثلة بالأسفل (أنظر U. S. S. N. ١٥٦٣٦٤/ ١١، منشور في ١٧ يونيو، ٢٠٠٥، نشر رقم ٢٠٠٦٠٠٢٥٤٦٠، وصف هنا على هيئته كمرجع).

إختزال reductions رابطة N-O تأخذ مكان في المذيب بروتيني protic solvent ، مثل الميثانول methanol.

في تجسيمات معينة، مركبات الإختراع الحالي الحلقية المخلطة heterocyclic هي حلقات سداسية مخلطة six membered heterocycles، يمكن إستخدام هذه المركبات في عدة طرق في هذا المجال كمثال: تخليق الحلقي المخلط heterocyclic باستخدام نظام تكوين الحلقية من خطوات الحلقية تحتوي على فصيلتين من نيكلوفيل nucleophilic مفصولة بثلاث كربونات carbons، كمثال ١،٣ ثنائي أمين diamines ١.٣ ١، ٣- أمينو كحول amino alcohols ، ١، ٣- ثاني أول diols ١.٣ ، ١، ٣- أمينو ثيول amino thiols ١.٣ ، ١، ٣- ثنائي أمين diamines ١.٣ ، ١، ٣- ثنائي ثيول dithions ١.٣، ١، ٣- ثيول كحول thiol alcohols ١.٣ يمكن تشكيل حلقة مستخدم، سلفونيل كلوريد sulfonylchloride ، فوسفوجين phosgene أو ثيوفوسفجين thiophosgene لتجديد حلقة سداسية، ومثلها حلقات سداسية تصنع داخل الجزيئات أو خارجها في تفاعلات تكثيف. أو تفاعل إضافة حلقة [٤+٢] بالإضافة تتوفر تجارياً الحلقة السداسية المخلطة six membered heterocycles ويمكن تطويرها لتعطي مركبات الإختراع الحالي. يتبع تخليق قلب الحلقة المخلطة heterocyclic ، يمكن إشتقاق المركب بإستخدام تفاعلات وظيفية مختلطة معروفة في المجال.

الأمثلة الممثلة تشمل إزدواج بلاديم palladium تفاعلات لألكنيل هاليد alkenylhalides، أريل هاليد aryl halides، أكسدة oxidations، إختزال reductions، تفاعل مع

نيكليوفيل nucleophiles، ومع الإلكتروفيل electrophiles، تفاعلات حول الحلقة، تركيب مجموعات الحماية، نزع مجموعات الحماية.

أمثالهم ترتبط الحلقات المخلطة heterocyclic في الإختراع الحالي بواحد أو أكثر من بروتينات Bcl proteins وتثبط وظيفة مضاد- التلاشي Bcl anti-apoptotic في خلايا السرطان cancer cells والأنسجة الورمية tumor tissue التي تعبر عن بروتين Bcl protein، في تجسيم معين، تثبط مركبات الإختراع الحالي إختيارياً نشاط المضاد للتلاشي anti-apoptotic لعضو واحد فقط من العائلة التحتية لـ Bcl-٢ لبروتينات مضادة للتلاشي anti-apoptotic proteins. يمكن إستخدام مركبات الحلقية المخلطة heterocyclic في علاج المرضي المعانون من مرض متعلق بـ Bcl، في مثال آخر، تستخدم مركبات حلقية مخلطة heterocyclic في الإختراع الحالي لعلاج مرضي يعانون من السرطان.

<u>التحاليل النشطة حيوياً</u>

تستخدم التجارب الخلوية والإرتباط الداخلي في الجسم التالية لتحديد نشاط ومركبات الإختراع الحالي لترتبط بـ Bcl-٢ وتثبيط وظائف Bcl في الخلية.

<u>تحليل ربط Bcl-٢</u>

يمكن أن تحدد الـ Bcl-٢ وربط Bcl-XL بإستخدام عدة طرق معروفة واحد من التجارب حساس ذو كمية في تجارب ربط داخل الجسم بإستخدام البلارتية الفلورنسية fluorescence polarization (FR) موصوفة في Wang، J.-L.؛ Zhang، Z-J.؛ Choksi، S.؛ Cell ،Z. Huang؛ R.، Komgold؛ E. S.، Alnemri؛ C. M.، Croce؛ Z.، Lu؛ Sjam. S.، البيتيد peptides الرابط لـ Bcl-٢ النافذ عن الخلية، أقتراب كيميائي chemical لتلاشي محث في خلايا الورم Cancer Res. ٢٠٠٠، ٦٠، ١٤٩٨- ١٥٠٢).

<u>تجارب أساسها الخلية</u>

قدرة مركبات الإختراع الحالي الحلقية المخلطة heterocyclic لتثبيط قابلية نمو الخلية للخلايا السرطانية cancer cells ببروتين Bcl-٢ protein، على أن يكون التعبير عنها نظرياً. حيث تتعرض خلايا RL -cells لمركبات الإختراع الحالي الحلقية المخلطة heterocyclic ، تظهر المثبطات nhibitors جرعة إعتمادية لقتل الخلية في تجربة Alamer blue لتسمم الخلوى مع قيم IC_{50} [الحد الكلي لقتل ٥٠٪ من الخلايا cells] من ١٠٠ إلى ١ ميكرومول (أنظر الأمثلة). عند تعرض الخلايا الكاملة pancl cells إلى مركبات الإختراع الحالي الحلقية المخلطة بدمجها مع كامبتوشين camptothecin. تظهر مثبطات nhibitors ذات الجرعة المعتمدة لقتل الخلية المساعدة في تجربة إستبعاد الخلية الناجية ببروبيديم أيوديد propidium iodide. مع قيم IC_{50} من ١٠٠ إلى ١ ميكرومول (أنظر الأمثلة).

مثبطات Bcl-٢ nhibitors تظهر نشاط مضاد لعدد من أنواع خلايا السرطان cancer cells كعامل مفرد لكن غير محدد يشمل، سرطان الثدي breast cancer (البراءة الأمريكية ٠١١٩٨٩٤/ ٢٠٠٣، نشر طلب بي سي تي البراءة الدولية ٠٩٧٠٥٣/ ٠٢ و البراءة الدولية ١٣٨٣٣/ ٠٢؛ وجميعهم متضمين في مرجع) أورام ليفية lymphomas (Nature (٢٠٠٥) ٤٣٥، ٦٧٧- ٦٨١). خلايا رئوية سرطانية صغيرة small cell lung cancer (Nature (٢٠٠٥) ٤٣٥، ٦٧٧- ٦٨١)، سرطان الرقبة neck cancer والرأس head (نشر بي سي تي published PCT طلب البراءة الدولية ٠٩٧٠٥٣/ ٠٢، وبذلك تتضمن بالمرجع). سرطانات الدم (نشر بي سي تي PCT طلب البراءة الدولية ١٣٨٣٣/ ٠٢؛ وبذلك تتضمن المرجع).

مثبطات Bcl-٢ inhibitors تظهر نشاط مضاد لعدد من أنواع خلايا السرطان cancer cells بدمجها مع عوامل مضادة للسرطان anti-cancer أخرى وإشعاع، ولكنها غير محدودة تشمل، سرطان الثدي breast cancer (نشر طلب بي سي تي PCT البراءة

الدولية ٠٩٧٠٥٣/ ٠٢، وتتضمن بذلك في المرجع). سرطان البروستاتا prostate cancer (نشر طلب بي سي تي PCT البراءة الدولية ٠٩٧٠٥٣/٠٢، ويتضمن بذلك المرجع). سرطان الرقبة والرأس head (نشر طلب بي سي تي البراءة الدولية ٠٩٧٠٥٣/ ٠٢، ويتضمن بذلك المرجع). وخلايا صغيرة لسرطان الرئة (Nature (٢٠٠٥) ٤٣٥، ٦٧٧- ٦٨١). بالإضافة لدمج العلاج الكيميائي chemotherapeutic المذكور أنفاً، تلعب جزيئات صغيرة من مثبطات nhibitors الـ ٢-Bcl مساعدة لعوامل مضادة للسرطان anticancer ولكنها غير محددة تشمل: إتوبوزويد etoposide، دوكسوربسين doxorubicin، سيس بلاتين cisplatin، باكليتكسيل paclitaxel، والإشعاع radiation (Nature (٢٠٠٥) ٤٣٥، ٦٧٧- ٦٨١).

<u>طرق العلاج والمعاملة</u>

يوفر الإختراع الحالي طرق أكثر تعمق في علاج وتقليل حدة السرطان cancers كما هو الحال في إضطرابات وسائط Bcl أو حالتهم.

يمكن معالجة السرطانات cancers وأمراض الأورام الخبيثة neoplastic diseases وإضطرابات متعلقة بها بتناول مركبات وتركيبات الإختراع الحالي. ولكنها غير محددة تشمل القائمة المذكورة بالأسفل (لمراجعة هذه الإضطرابات) (أنظر Fishman et al.، ١٩٨٥، Medicine، ٢d Ed.، J. B. Lippincott Co.، Philadelphia)؛ سرطان الدم Leukemia (يشمل سرطان دم حاد including acute leukemia، سرطان دم ليمفاوى حاد acute lymphocytic leukemia، سرطان دم نخاع حاد acute myelocytic leukemia، سرطان نخاعي myeloblastic، سرطان الخلية الأولية النخاعية promyelocytic، خلايا وحيدة النواة نخاعية myelomonocytic، وخلايا بيضاء وحيدة النواة monocytic، سرطان دم كريات الدم الحمراء erythroleukemia، سرطان مزمن chronic leukemia، سرطان دم نخاعي مزمن في خلايا محببة chronic myelocytic، سرطان دم ليمفي مزمن

chronic lymphocytic leukemia، كثـــــــرة كريات الدم الحمراء الحقيقيـــة (granulocytic) leukemia، ورم ليمفاوي Lymphoma (يشمل مرض Hodgkin وأمراض غير متعلقة به)، ورم نخاعي متعدد multiple myeloma ، ورم متعدد في الخلايا المحبة لولدنستروم، سلسلة مـرض ثقيل، وأورام صلبة (تشمل سرطان النسيج الضام الليفي، ورم نسيج عضلي، سرطان نسيج ضام دهني، سرطان نسيج غضروفي، سرطان نسيج عضمي، ورم غضروفي، سرطان نسيج خـام وعائي، سرطان الأوعية الليمفاوية، سرطان نسيج ليمفاوي، ورم فـي الغـشاء الزيقلـي، ورم الطبقة المتوسطة، ورم إيونج، سرطان المبايض، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان منتشر للخلايا المهدبة، سرطان منتشر للخلايا الأولية، سرطان غدي، سرطان الخلايا العرقيـة، سرطان منتشر لغدة دهنية، سرطان في الحليمات، سرطان في الغدد الحليمية، سـرطان غـدد خلوية، سرطان نخاعي myeloblastic ، سرطان القصبة الهوائية، سرطان خلاية البوليـة، ورم كبـــدي، سرطان قناة العصارة الصفراء، سرطان المشيمة، ورم منوى خـصي، كطـــــلق جينيني، ورم وليام، سرطان عنق الرحم، سـرطان رحمي، ورم الخصية، ســـرطان الرئـة، سـرطان خلايا صغيرة رئوية small cell lung carcinoma، سرطان المرارة، سرطان الخلايا الطلائية، ورم دبقي، ورم الخلية النجمية، ورم الجذعات النخاعية، ورم قحفي بلعومي في الغدة النخامية، ورم البطانـة العـصبية ependymoma، ورم الغـدة الـصنوبرية pinealoma، ورم جرعات الأوعية الدموية hemangioblastoma، ورم عـصب سـمع acoustic neuroma، ورم دبقي أورمـي قليـل التفـرع oligodendroglioma، ورم شـقي meningioma، ورم ميلانـي melanoma، ورم جرعات عصبية neuroblastoma، ورم جزع الشبكية retinoblastoma).

في تجسيم مفضل، تستخدم مركبات الإختراع الحـــــالي لعلاج السرطانات treating cancers لكتلة غير محدودة تشمل: أورام ليمفية lymphomas (ورم بؤري ليمفاوي بالتفـضيل preferably follicular lymphoma) ورم ليمفي لإنتشار خلايا diffuse large ß-cell lymphoma الكبيرة، ورم ليمفي لخلايا القشرة المخ mantle cell lymphoma، أو سرطان دم ليمفاوي مزمن

chronic lymphocytic leukemia) سرطان البروستاتا prostate cancer (أكثر تفضيل غير المتأثر بالهرمونات hormone insensitive)، سرطان الثدي breast cancer (المفضل المستجيب لمستقبل الإستروجين estrogen) ورم جذع العصب neuroblastoma، الغشاء المبطن للرحم colorectal، ورم قولوني مستقيم endometrial، مبيضي ovarian، رئوي lung (يفضل ذو الخلايا الصغيرة small cell). سرطان منتشر في خلايا الكبد hepatocellular carcinoma، ورم نخاعي متعدد multiple myeloma، سرطان الرقبة testicular cancer والرأس head والخصية (تفضل الخلية الجنينية germ cell).

<u>علاج السرطان treating cancer بالاندماج مع علاج كيميائي chemical أو علاج إشاعي.</u>

يستخدم واحد أو أكثر من مركبات الإختراع الحالي لعلاج أو منع السرطان prevent cancer أو أمراض الأورام الخبيثة neoplastic disease بدمجها مع واحد أو أكثر من مضادات السرطان anti-cancer، عوامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic، لكنها غير محددة تشمل: ميثوتركسات methotrexate، توكسول taxol، مركابتو بيورين mercaptopurine ، ثيوجنين thioguanine ، هيدروكسي يريا hydroxyurea، سيتاربين cytarabine، فوسفو أميد حلقي cyclophosphamide ، إفوسف أميد ifosfamide ، نيترو سوريسي nitrosoureas، سيس يلاتين cisplatin، كاربوبلاتين carboplatin، ميتوميسين mitomycin، داكربازين dacarbazine، بروكاربازين procarbizine، إتوبوزيد etoposides، بردنأيزودون prednisolone، ديكساميثازون dexamethasone، سيترابين cytarbine، كامباثسين campathecins، بلوميسين bleomycin، دوكسوربسين doxorubicin، إداربسين idarubicin، دونوربسين daunorubicin، داكتينوميسين dactinomycin، بليكاميسين plicamycin، ميتو أكسان ترون mitoxantrone، أسبرجيناز asparaginase، فان بلاستين vinblastine، فان كريستين vinblastine، فان أوليبات vinorelbine، باكليتاكسل paclitaxel، دوستكسل docetaxel، ٥-FU ، ايبي بودوفيل وتوكسين epipodophyllotoxin، كامبتوثاسين camptothecin، AAG-١٧، أوفوسف أميد حلقي

cyclophosphamide ، في تجسيم مفضل، يستخدم واحد أو أكثر من مركبات الإختراع الحالي لعلاج أو منع سرطان prevent cancer أو مرض الأورام الخبيثة neoplastic disease بمزجها مع واحد أو أكثر من العلاج الكيميائي chemotherapeutic أو عوامل مضادة لسرطان anti-cancer أخرى، لكنها غير محددة تشمل هذه الظاهرة بالأسفل.

إشعاع: مثل: ?- أشعاع جاما، مورد النيتروجين nitrogen (فوسفوأميد حلقي cyclophosphamide ، أفوسفوأميد ifosfamide ، تروفوسفوأميد trofosfamide، كلور أمبيسيل Chlorambucil، إسترا- ميستين Estramustine، ملفالات melphalan)، نيترو سوريز Nitrosoureas (مثل: كارمستين carmustine (BCNU) ولوميستين Lomustine (CCNU)، الكيل سلفونات Alkylsulphonates (يشمل: بيوسلفان busulfan وتريوسلفان Treosulfan)، ثلاثي أزين Triazenes (مثل: داكابازين Dacarbazine، مركبات تحتوي على تنيم platinum، سيس بلاتين Cisplatin، كاربوبلاتين carboplatin ، أوكسابلاتين oxaplatin، المواد القلوية النباتية Plant Alkaloids (مثل: فين كريستين vincristine، فان بلاتين Vinblastine، فان ديسين vindesine، فينورلبين Vinorelbine ، باكليتاكسل paclitaxel ، دوستكسل docetaxel ، مناظرات مثبطات DNA nhibitors (تشمل إتوبوزيد etoposides ، تنيبزويد teniposide، توبوتكين Topotecan، ٩- أمينو كامبتوثسين ٩-aminocamptothecin، كامبتو إرينوتكان irinotecan و campto كريسنتول crisnatol)، ميتوميسين C mitomycin، ضد- نواتج عملية الأيض Anti-metabolites، ضد- الفولات Anti-folates [حمض الفوليك] (تشمل ميثوتركسات methotrexate ، ترمتركسات Trimetrexate، حمض ميكوفينوليك mycophenolic acid، تيازوفيرين Tiazofurin، ريبافرين Ribavirin، EICAR، هيدروكسي يريا hydroxyurea ، دفروكسا أمين deferoxamine). نظائر بيرميدين Pyrimidine analogs، (تشمل: ٥- فلورو يراسيل ٥-Fluorouracil، فلوكسي يردين Floxuridine، دوكسفلريدين Doxifluridine، راتيتركسيد Ratitrexed، كابسيتابين capecitabine، سيتاربين cytarabine ، (araC)، سيتوسين

أرابينوسيد Cytosine arabinoside، فلود أرابين fludarabine)، نظائر بيورين Purine analogs (تشمل: مركابتو بيورين mercaptopurine ، ثيوجوانين Thioguanine)، علاجات هرمونية Hormonal therapies، مضادات للمستقبل (تشمل: تاموكسفين Tamoxifen، رالوكسفين Raloxifene، مجبترول megestrol، جوسرسلين goscrclin، ليوبروليد أسيتات Leuprolide acetate، فلوتا أميد flutamide، وثنائي كاليتاميد bicalutamide)، مثلثية Retinoids/ راتنجي Deltoids (يشمل EB ١٠٨٩، CB ١٠٩٣، KH ١٠٦٠، فيتروبروفين vertoporfin (BPD-MA)، فيثالوسينانين Phthalocyanine، PC٤ الحساس للضوء photosensitizer، دي ميثوكسي-هيبوكريلين A Demethoxy-hypocrellin. (٢BA-٢-DMHA)، أنترفيرون a Interferon، إنترفيرون Interferon ، ?، عامل الأورام المميتة Tumor necrosis factor)، وآخرين (يشمل: لوفاستاتين Lovastatin، ١- مثيل-٤- فنيل بيريدينيم أيون ١-methyl-٤-phenylpyridinium ion، ستاروسيورن staurosporine، أستينوميسين Actinomycin D، داكتينوميسين dactinomycin ، بيلوميسين bleomycin A٢، بيلوميسين Bleomycin B٢، بلبلوميسين Peplomycin ، دونوربسين daunorubicin ، دوكسوربسين doxorubicin (كريميسين)، إداربسين idarubicin ، إبي ربسين Epirubicin، بيرادبسين Pirarubicin، زوربسين Zorubicin، مينوزان ترون Mitoxantrone، فيراباميل verapamil، ثابسيجارجين thapsigargin، أفاستين Avastin، إربيوتكس Erbitux، ريتكسان Rituxan، بردنيسيلون Prednisilone، إماتنيب Imatinib، ثاليدوميدو Thalidomide، لينااليدوميد Lenalidomide، بروتزوميب Bortezomib، جمستابين Gemcitabine، إرلوتابين Erlotinib، جفيتنيب Gefitinib، سورفنيب Sorafenib و ستنيب Sutinib).

يمكن تناول عامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic و/ أو العلاج الأشعاعي radiation therapy تبعاً لنظم علاجية معروفة في هذا المجال، يظهر لخبراء المجال أن تناول العلاج الكيميائي و/ أو العلاج الأشعاعي تختلف إعتماداً على المرض المعالج والاثار المعروفة

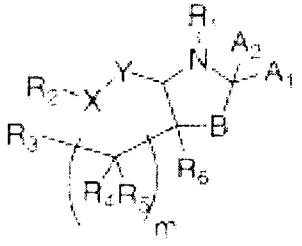
لعامل العلاج الكيميائي و/ أو العلاج الاشعاعي radiation therapy على هذا المرض. أيضاً تبعاً لمعرفة الخبراء الطبيين، تختلف نظم العلاج (مثل: كمية الجرعة وأوقات تناولها) مع مشاهدة التأثير الملحوظ لتناول العوامل العلاجية (توضيح: عامل مضاد للورم الخبيث antineoplastic، أو الاشعاع radiation) على المريض، وبمشاهدة الإستجابة الملحوظة للمرض من تناول العامل العلاجي.

يمكن تناول مركبات الإختراع الحالي للمريض في شكل تركيبة محضرة صيدلياً تشمل التركيبة الصيدلية واحد أو أكثر من مركبات الإختراع الحلقية المخلطة heterocyclic وواحدة أو أكثر من المواد المضافة المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable. في مثال معين، تعاد تشمل التركيبة الصيدلية واحد أو أكثر من مركبات الإختراع الحلقية المخلطة وواحدة أو أكثر من المواد المضافة المقبولة صيدلياً مرة أخرى وواحدة أو أكثر من عوامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic. على العموم، لا يتم تناول مركبات الإختراع الحالي ولا عامل العلاج الكيميائي في نفس التركيبة الصيدلية، وهذا لإختلاف الخواص الكيميائية chemical والفيزيائية physical. فتناول بطرق مختلفة، كمثال يمكن تناول مركبات الإختراع الحالي بالحقن الوريدي لتجديد وبقاء مستويات الدم جيدة، بينما يتم تناول العامل الكيميائي عن طريق الفم oral ، تحديد طبيعة التناول والتناول المستحسن، إذا أمكن، في نفس التركيبة الصيدلية، وذلك بمعرفة وعلم خبراء معملين طبيين. يمكن صناعة أول تناول تبعاً لنظم معروفة في هذا المجال. وتم، تعتمد على الإثار الملحوظة والجرعة، وطبيعة التناول ووقت التناول يمكن تطويرهم بخبراء معملين طبيين، الإختيار الخاص لعامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic أو الإشعاع radiation يعتمد على تشخيص طبيب مرافق وبحكمة على حالة المريض يتضمن نظام العلاج، مركبات الإختراع الحالي، عامل كيميائي و/ أو أشعاع تتناول في الوقت نفسه (مثل: متزامن، تزامن مهم، أو داخل نفس

نظام العلاج) أو متتابع، معتمداً على طبيعة تكاثر إنتشار المرض، وحالة المريض، والإختيار الحقيقي لتناول العلاج الكيميائي chemotherapeutic و/ أو الاشعاع radiation في دمجهم (توضيح في نظام علاج مفرد) مع مركب الإختراع الحالي إذا لم يتم تناول مركب الإختراع الحالي، وعامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic و/ أو الاشعاع radiation مزامنين أو جوهرياً متزامنين، فإن أقصي درجة لتناول مركب الإختراع الحالي، عامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic و/ أو الاشعاع، تختلف لأختلاف الأورام، هكذا في حالات معينة يتم تناول مركب الإختراع أولاً ثم يتبع بتناول عامل العلاج الكيميائي و/ أو الاشعاع، وفي حالات أخرى، يتم تناول عامل العلاج الكيميائي chemotherapeutic و/ أو الاشعاع radiation أولاً ثم يتبع بتناول مركب الإختراع الحالي يمكن تحضير هذا التناول المتبادل في نظام علاج منفرد، لتحديد نوع التناول وعدد تكرار التناول لكل عامل علاجي خلال نظم العلاج. يتم ذلك من خلال معرفة طبيب ذو خبرة بعد تقييم المرض المعالج وحالة المريض، كمثال يتم تناول عامل العلاج الكيميائي و/ أو الاشعاع radiation أولاً خاصة إذا كان عامل سام للخلايا، ثم يستمر العلاج بتناول مركب الإختراع الحالي تالياً. حيث تحدد مزايا تناول عامل العلاج الكيميائي و/ أو الاشعاع وكذلك حتي يكتمل نظام العلاج. هكذا، وفقاً للخبرة والمعرفة العلمية، يمكن للطبيب المعملي أن يطور كل نظام لتناول المكونات (عامل العلاج، إيضاح: مركب الإختراع الحالي، عامل العلاج الكيميائي chemical أو الاشعاع) للعلاج تبعاً لإحتياجات المريض الفردية، ويكمل العلاج.

الوصف التفصيلي:

يتعلق شكل واحد للإختراع الحالي بمركب ممثل في الصيغة ١



أو أملاحه المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable ؛

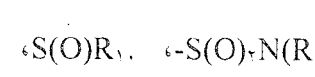
حيث به

Y يمثل -C(R١٠)٢-، -(C=O)-، -(C=S)-، أو -C(=NR١٠)-؛

X عبارة عن -N(R١٠)-، أو رابطة

m عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

كل من A١ و A٢ كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، -C(O)N(R١٠)٢، -C(O)R١٠، -S(O)٢N(R١٠)٢، -S(O)R١٠، -S(O)٢OR١٠، -S(O)٢R١٠؛ أو لها الصيغة ١a:



Ia

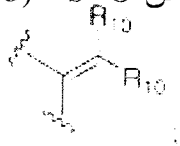
حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ١a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

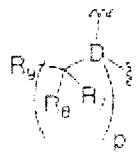
R١٥ عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkynyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، -OR١٠، -SR١٠، -NR(R١٠)٢، -N(R١٠)CO٢R١٠، -N(R١٠)C(O)N(R١٠)٢-، أو -CO٢R١٠، أو -C(O)N(R١٠)٢؛ أو يمثل حلقة حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atoms، من حلقة واحدة، ثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

و A١ و A٢ يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛ أو A١ و A٢ يؤخذا معاً مع كربون والتي تتصل بها تكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي يها كل على حدة S، O أو N؛

E عبارة عن O، S، -(C=O)-، -(C=S)- أو ،



أو لها الصيغة Ib:



Ib

حيث

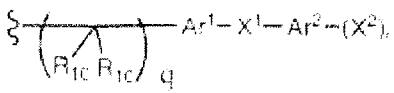
D عبارة عن N أو CR_{10}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

٥ كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

١٠ R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$- ، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$- ، $-OCO_2R_{10}$، $-CO_2R_{10}$، $-OC(O)N(R_{10})_2$ ، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio؛

R_1 لها الصيغة Ic:



Ic

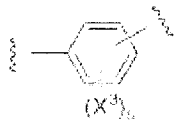
١٥

حيث

q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

Ar^1 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة مع ٥-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛ أو Ar^1 تكون ممثلة بواسطة الصيغة Id:



Id

حيث

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl، هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy، نيتريل nitrile، نيترو nitro ، هاليد halide ، $-OR_{11}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$، $-C(O)R_{11}$، $-CO_2R_{11}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$، SR_{11}، $-S(O)R_{11}$، $-S(O)_2OR_{11}$، $-S(O)_2R_{11}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{11})$؛ أو لها الصيغة Ia:

Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، $-S-$، $-(NR_{10})-$، أو $-O-$؛

R_3 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غير متفرع أو الكينيل alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ أو لها الصيغة a١:

R_4 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-CO_2R_{10}$، OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

كل من R_4، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cyclo alkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل مخلط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة a١؛ أو أي اثنين مثلاً من R_{10} المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_5 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

R_7 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛

R_{11} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، الكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني الكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$؛

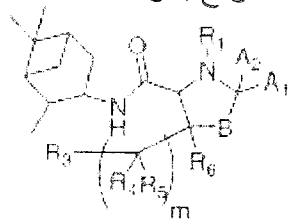
حيث

t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{0} و R_{0} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{0} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

وفي صورة أخرى يتعلق الاختراع بمركب له الصيغة ١٠:



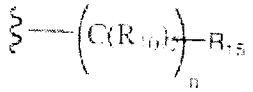
10

أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts منه؛

حيث

m تمثل كل على حدة لكل تواجد صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

كل من A_{0} و A_{0} كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، -$C(O)N(R_{0})_{2}$، -$C(O)R_{0}$، -$CO_{2}R_{0}$، -$S(O)_{2}N(R_{0})_{2}$، $S(O)R_{0}$، -$S(O)_{2}OR_{0}$، -$S(O)_{2}R_{0}$؛ أو لها الصيغة ١٠a:



10a

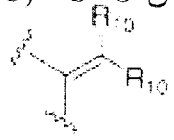
حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ١٠a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛ و

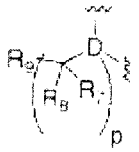
R_{15} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{17}$، $-SR_{17}$، $-NR(R_{17})_2$، $-N(R_{17})CO_2R_{17}$، $-N(R_{17})C(O)N(R_{17})_2$، $-CO_2R_{17}$ أو $-C(O)N(R_{17})_2$؛ أو يمثل حلقة حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atoms، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_1 و A_2 يؤخذاً معاً لتكوين O= أو S=؛ أو A_1 و A_2 يؤخذاً معاً مع كربون والتي تتصل بها لتكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي فيها كل على حدة S، O أو N؛

B عبارة عن O، S، -(C=O)-، -(C=S)- أو ،



أو لها الصيغة 10b:



10b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{17}؛

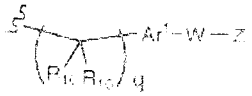
p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو

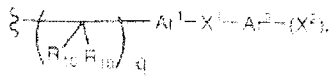
$R_{٧}$ و $R_{٨}$ يؤخذا معاً لتكوين ٣–٨ أضلاع حلقية؛ أو $R_{٧}$ و $R_{٨}$ يؤخذا معا لتكوين ٤–٨ أضلاع حلقية؛

$R_{٩}$ عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلـط heteroaryl ، $-OR_{١٠}$، $-SR_{١٠}$، $-N(R_{١٠})_{٢}$، $-N(R_{١٠})CO_{٢}R_{١٠}$، $-N(R_{١٠})C(O)N(R_{١٠})_{٢}$، $-CO_{٢}R_{١٠}$، $OCO_{٢}R_{١٠}$، $-OC(O)N(R_{١٠})_{٢}$، $-C(O)N(R_{١٠})_{٢}$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

$R_{١٠}$ لها الصيغة ١٠c أو ١٠d



10c



10d

حيث

q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

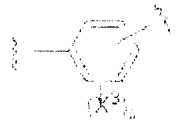
r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

W عبارة عن رابطة؛ أو شق الكيل ثنائي alkyl diradical، شـــــــــق الكينيل ثنائي alkenyl diradical، أو شق الكاينيل ثنائي alkenyl diradical ؛

Z عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-SR_{١٠}$، $-S(O)_{٢}OR_{١٠}$، $-NR_{١٠}S(O)_{٢}R_{١١}$، $-S(O)R_{١٠}$، $-N(R_{١٠})(R_{١١})$، $-C(O)R_{١١}$، $-CO_{٢}R_{١١}$، $-C(O)N(R_{١٠})(R_{١١})$، $-C(S)N(R_{١٠})(R_{١١})$، سيكليل خلط heterocyclyl، $-CH_{٢}C(O)$ heterocyclyl، $-NR_{١٠}C(O)R_{١١}$، $-NR_{١٠}CO_{٢}R_{١١}$، $-OC(O)N(R_{١٠})(R_{١١})$، $C(=NR_{١٠})N(R_{١٠})(R_{١١})$، $-C(=NR_{١٠})R_{١١}$، هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، أريل أحادي الحلقة monocyclic aryl، أريل ثنائي الحلقة bicyclic aryl، أو سيكليل مخلط heterocyclyl ؛

Ar عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦–١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية ring atoms كل على حدة يمثل S، O أو N؛ أو Ar^1 تكون ممثلة بواسطة الصيغة ١٠e:



١٠e

حيث

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ، $-OR_{10}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{10})$، $-C(O)R_{10}$، $-CO_2R_{10}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10})$، SR_{10}، $-S(O)R_{10}$، $S(O)_2OR_{10}$، $-S(O)_2R_{10}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{10})$؛ أو لها الصيغة ١٠a:

Ar^1 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية ring atoms كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، $-S-$، $-(NR_{10})-$، أو $-O-$؛

R_2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غير متفرع أو الكينيل alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقي؛ أو لها الصيغة ١٠a:

$R_{٠}$ عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{٠٠}$، $-SR_{٠٠}$، $-N(R_{٠٠})_{٢}$، $-N(R_{٠٠})CO_{٢}R_{٠٠}$، $-N(R_{٠٠})C(O)N(R_{٠٠})_{٢}$، $-CO_{٢}R_{٠٠}$، $-OCO_{٢}R_{٠٠}$، $-OC(O)N(R_{٠٠})_{٢}$، $-C(O)N(R_{٠٠})_{٢}$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

كل من $R_{٤}$، $R_{٥}$ و $R_{٠٠}$ كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي؛ سيكليل مخلط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة a١٠؛ أو أي اثنين مثلاً من $R_{٠٠}$ المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو $R_{٤}$ و $R_{٥}$ يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

$R_{٦}$ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛

$R_{٠٠}$ كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، الكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني الكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو $-[C(R_{٠٢})(R_{٠٣})]_{t}-R_{٠٤}$؛

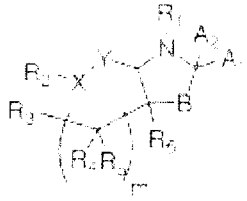
حيث

t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من $R_{٠٢}$ و $R_{٠٣}$ كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

$R_{٠٤}$ كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

وفي صورة أخـــرى يتعلق الاختراع بمركب له الصـــيغة ١٤:



14

أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts منه؛

حيث

Y عبارة عن $-C(R_{10})_2-$، $-(C=O)-$، $-(C=S)-$، أو $-C(=NR_{10})-$؛

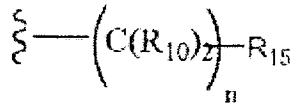
X عبارة عن $-N(R_{10})-$، أو رابطة؛

m تمثل كل على حدة لكل تواجد صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

كل من A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ،

$-C(O)N(R_{10})_2$

، $-C(O)R_{10}-$ ، $-CO_2R_{10}-$ ، $-S(O)_2N(R_{10})_2-$ ، $S(O)R_{10}$ ، $-S(O)_2OR_{10}$ ، $-S(O)_2R_{10}$؛ أو لها الصيغة ١٤a:



14a

حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ١٤a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛ و

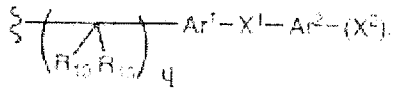
R_{10} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$-، $-SR_{10}$-، $-NR(R_{10})_2$-، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$-، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$-، أو $-CO_2R_{10}$ أو $-C(O)N(R_{10})_2$-؛ أو يمثل حلقة حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atoms، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_{10} و A_{20} يؤخذا معاً لتكوين O= أو S=؛ أو A_{10} و A_{20} يؤخذا معاً مع كربون والتي تتصل بها لتكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي فيها كل على حدة S، O أو N؛

B عبارة عن $-(C(R)_2X)-$، $-(XC(R)_2)-$، أو $-(C(R)_2)_2-$؛

R كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ أو له الصيغة ١٤a؛

R_1 له الصيغة ١٤b:



14b

حيث

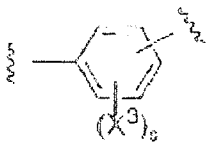
q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

Ar^1 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛ أو Ar^1 تكون ممثلة بواسطة الصيغة ١٤e:

حيث



14e

٥ s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ،

١٠ $-OR_{11}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{10})$، $-C(O)R_{11}$، $-CO_2R_{11}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10})$، $-SR_{11}$، $-S(O)R_{11}$ - ، $S(O)_2OR_{11}$، $-S(O)_2R_{11}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{11})$؛ أو لها الصيغة ١٤a:

Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

١٥ monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، $-S-$، $-(NR_{10})-$، أو $-O-$؛

R_2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غير متفرع أو الكينيل alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقي

٢٠ bicycloalkyl؛ أو لها الصيغة ١٤a:

R_3 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$ ، $-SR_{10}$ ، $-N(R_{10})_2$ ، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ، CO_2R_{10} ، OCO_2R_{10} ، $-OC(O)N(R_{10})_2$ ، $-C(O)N(R_{10})_2$ ، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

كل من R_4 ، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل مخلط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة a١٤؛ أو أي اثنين مثلاً من R_{10} المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_5 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

R_7 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛

R_{11} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، الكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني الكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ؛

حيث

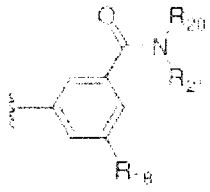
t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{12} و R_{13} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{14} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

المركبات المذكـــــورة سابقا يمكن أن تكون واحد أو أكثر من السمات التالية (حيث أنها
ابلة للاستخدام)

١) $Ar^2(X^2)_r$ متمثلة بواسطة الصيغة ٣:



٣

حيث

R_1 عبارة عن ألكيل alkyl ، الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، نيتـــــرو nitro ، أو أمينو amino ؛

كل من R_{20} و R_{21} كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ارالكيل aralky ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، ألكوكسي alkoxy ، أو $-[C(R_{22})(R_{23})]_tR_{24}$ ؛

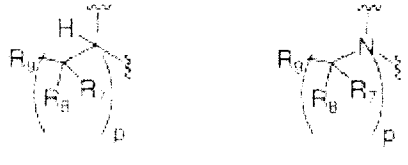
كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{22} و R_{23} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، كيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_2 كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroary ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، مـــــيدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

٢) Y عبارة عن -(C=O)- و X عبارة عن -NH-؛

٣) B لها الصيغة ٦a أو ٦b:



6a 6b

حيث

p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$،

$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، أو $-OC(O)N(R_{10})_2$؛

(٤) B عبارة عن S؛

(٥) A_1 و A_2 يؤخذا معاً لتكوين O= و B لها الصيغة ٨:

8

حيث

p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

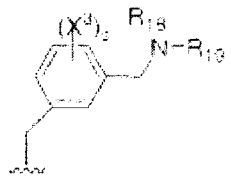
كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$،

$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، أو $-OC(O)N(R_{10})_2$؛

(٦) A_1 و A_2 كل كل منها يكون هيدروجين؛

(٧) R_1 لها الصيغة ١١:



11

حيث

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤؛

كل من X^- كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H أو هاليد halide ؛

كل من R_{01} و R_{04} كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو

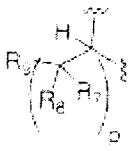
$-[C(R_{02})(R_{03})]_tR_{04}$ ؛ حيث

t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{02} و R_{03} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{04} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

(٨) B لها الصيغة ١٢a أو ١٢b:



12a

12b

حيث

p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$،

$-OC(O)N(R_{10})_2$ ؛ أو $-OCO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$

(٩) A_1 و A_2 يؤخذا معاً لتكوين O=و B لها الصيغة ١٣:

13

حيث

p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

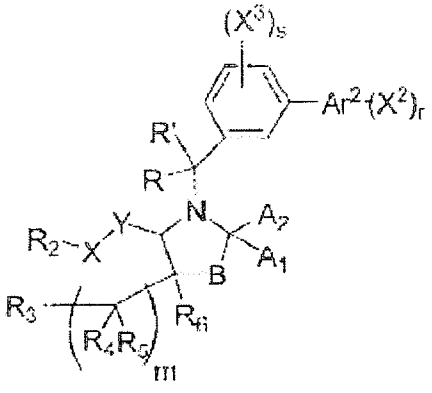
كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$،

$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، أو $-OC(O)N(R_{10})_2$؛

(١٠) R_2 عبارة عن ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl.

المركب يمكن أن يكون به التركيبة ٢:



2

حيث

Y عبارة عن $-C(R_{10})_2-$، -(C=O)-، أو -(C=S)-؛

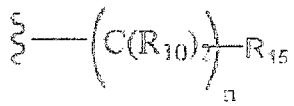
X عبارة عن $-N(R_{10})-$،

m عبارة عن صفر، ١، ٢، أو ٣؛

r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤؛

كل على حدة A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، $-C(O)N(R_{10})_2$ ، $-C(O)R_{10}$ ، $-CO_2R_{10}$ ، $-S(O)N(R_{10})_2$ ، $S(O)R_{10}$ ، $-S(O)_2OR_{10}$ ، $-S(O)_2R_{10}$ ؛ أو لها الصيغة 2a:



2a

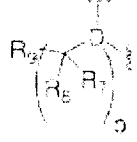
حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من 2a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

R_{10} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$ ، $-SR_{10}$ ، $-NR(R_{10})_2$ ، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ، أو $-CO_2R_{10}$ أو $-C(O)N(R_{10})_2$ ؛ أو يمثل حلقية حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atoms، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_1 و A_2 يؤخذا معا لتكوين =O أو =S؛

B عبارة عن -(C=O)-، -(C=S)- أو O، S؛ أو لها الصيغة 2b:



2b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{10}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$-، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$-، $-CO_2R_{10}$، OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^2 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ، $-OR_{11}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$، $-C(O)R_{11}$، $-CO_2R_{11}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$، $-SR_{11}$، $-S(O)R_{11}$، $-S(O)_2OR_{11}$، $-S(O)_2R_{11}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{11})$؛ أو لها الصيغة 2a:

كل من R_4، R_9 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل مخلط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة ٢a؛ أو أي اثنين مثلاً من R_{10} المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_9 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، $-OR_{10}$ أو هاليد halide ؛ أو لها الصيغة ٢a؛

كل من R و R' كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ؛

R_5 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو ألكيل alkyl؛

R_{11} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، الكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي di-cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl أو

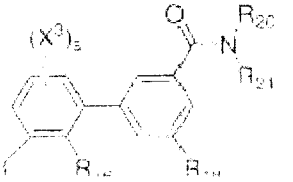
$-[C(R_{12})(R_{13})]_tR_{14}$؛ حيث

t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{12} و R_{13} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{14} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroary ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، ميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

اختيارياً، المركب يمكن بها الصيغة ٤:



حيث

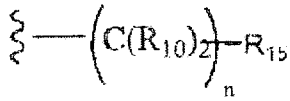
Y عبارة عن $-C(R_{10})_2-$، -(C=O)-، أو -(C=S)-؛

X عبارة عن $N(R_{10})$،

m عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣

كل على حدة A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، $-C(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)R_{10}$-، $-CO_2R_{10}$- ، $-S(O)_2N(R_{10})_2$، $S(O)R_{10}$، $S(O)_2OR_{10}$، $-S(O)_2R_{10}$-؛ أو لها الصيغة 4a:



4a

حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من 4a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

R_{15} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$-، $-SR_{10}$، $-NR(R_{10})_2$، -

$-N(R_{10})CO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$- أو $-CO_2R_{10}$ أو $-C(O)N(R_{10})_2$؛ أو يمثل حلقة حلقية متعـــددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atom، من حلقة واحـــدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_{10} و A_{20} يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛

٥ B عبارة عن -(C=O)-، -(C=S)- أو O، S؛ أو لها الصيغة 4b:

4b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{10}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، أو ٣،

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ١٠ ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقـــي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلـــط heteroaryl ، ١٥ $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$- ، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$- ، $-CO_2R_{10}$، OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

R_{10} عبارة عن هيدروجين hydrogen أو ألكيل alkyl ؛

كل من $R_{٢٢}$ و $R_{٢٣}$ كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

$R_{٢٤}$ كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido ، أو كربوكسيل carboxyl.

$R_{٢١}$ عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl أو $OR_{٢١}$؛ بها الصيغة a٤٤ ؛

كل من X^{-} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هاليد halide ؛

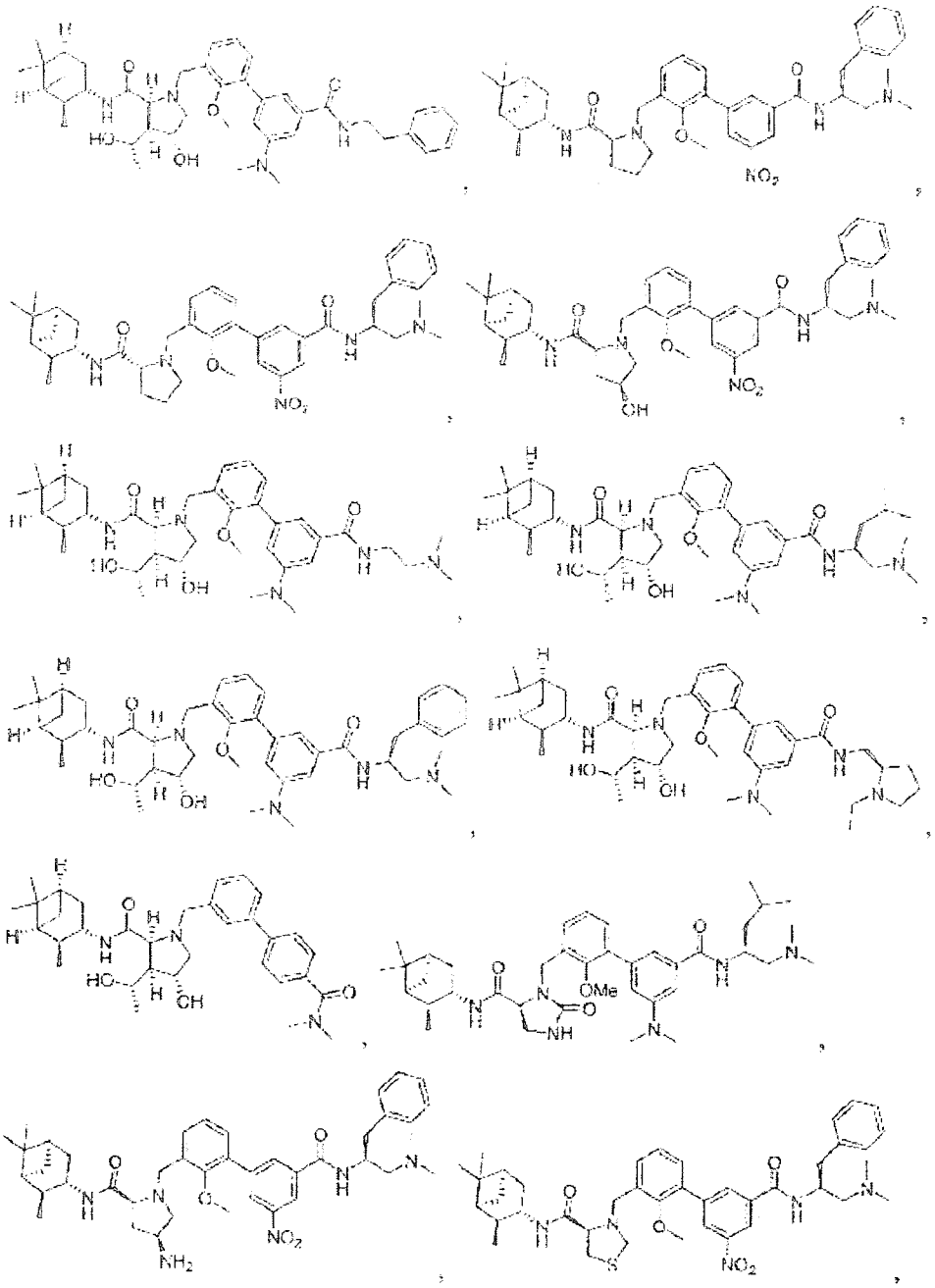
$R_{١٨}$ عبارة عن ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، هاليد halide ، نيترو nitro ، أو أمينو amino ؛

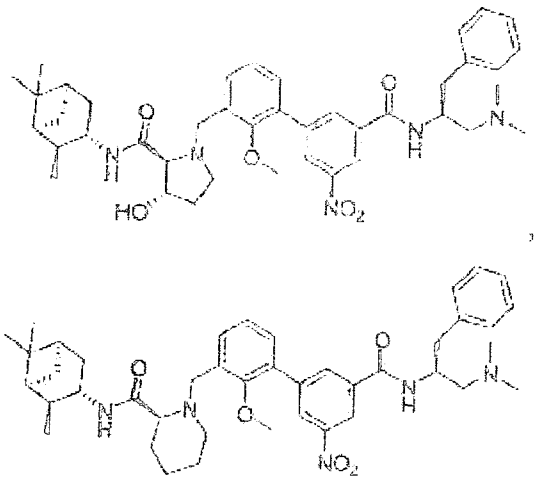
كل من $R_{٢٠}$ و $R_{٢١}$ كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ارالكيل aralkyl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، ألكوكسي alkoxy ، أو $-[C(R_{٢٢})(R_{٢٣})]_tR_{٢٤}$؛

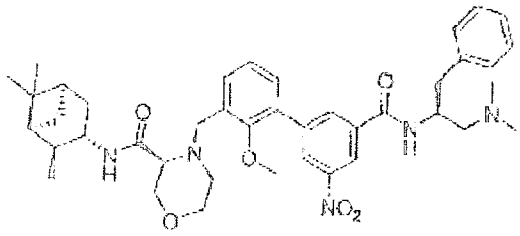
t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من $R_{٢٢}$ و $R_{٢٣}$ كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

$R_{٢٤}$ كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو amido، أو كربوكسيل carboxyl.







, and

طرق الإختراع

يتعلق منظر واحد من الإختراع الحالي بطريقة لمعالجة إضطراب وسيط- Bcl، يشمل خطوة: تناول المريض على حسب حاجته لكمية مؤثرة علاجياً من مركب الإختراع الحالي (مركب ذو صيغة ١، ١٠ أو ١٤) أو أملاحهم، كما هو موصوف بالأعلي. في منظر آخر، يتعلق الإختراع الحالي بطريقة لمعالجة إضطراب وسيط- Bcl، يشمل خطوة: تناول المريض على حسب حاجته لكمية مؤثرة علاجياً من مركب الإختراع الحالي (مركب ذو صيغة ١، ١٠ أو ١٤) ودمجها مع عامل علاجي كيميائي chemical بكمية فعالة علاجياً، أو أملاحهم، كما ذكر بالأعلى في تجسيمات معينة لمظهر أخر، إضطراب وسيط-Bcl هو سرطان أو مرض ورمي خبيث neoplastic disease. يمكن إختيار السرطان أو المرض الورمي الخبيث من مجموعة تتكون من سرطان دم حاد سرطان دم ليمفاوى حاد acute lymphocytic leukemia ، سرطان دم نخاع حاد acute myelocytic leukemia ، سرطان نخاعي myeloblastic ، سرطان الخلية الأولية النخاعية، خلايا وحيدة النواة نخاعية، وخلايا بيضاء وحيدة النواة، سرطان دم كريات الدم الحمراء، سرطان مزمن، سرطان دم نخاعي مزمن في خلايا محببة، سرطان دم ليمفي مزمن، كثرة كريات الدم الحمراء الحقيقية، ورم ليمفاوي

Lymphoma (يشمل مرض Hodgkin وأمراض غير متعلقة به)، ورم نخاعي متعدد multiple myeloma ، ورم متعدد في الخلايا المحبة لولدنستروم، سلسلة مرض ثقيل، وأورام صلبة (تشمل سرطان النسيج الضام الليفي، ورم نسيج عضلي، سرطان نسيج ضام دهني، سرطان نسيج غضروفي، سرطان نسيج عضمي، ورم غضروفي، سرطان نسيج ضام وعائي، سرطان الأوعية الليمفاوية، سرطان نسيج ليمفاوي، ورم في الغشاء الزيقلي، ورم الطبقة المتوسطة، ورم إيونج، سرطان المبايض، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان منتشر للخلايا المهدبة، سرطان منتشر للخلايا الأولية، سرطان غدي، سرطان الخلايا العرقية، سرطان منتشر لغدة دهنية، سرطان في الحليمات، سرطان في الغدد الحليمية، سرطان غدد خلوية، سرطان نخاعي myeloblastic ، سرطان القصبة الهوائية، سرطان خلاية البولية، ورم كبدي، سرطان قناة العصارة الصفراء، سرطان المشيمة، ورم منوى خصي، كطلق جينيني، ورم وليام، سرطان عنق الرحم، سرطان رحمي، ورم الخصية، سرطان الرئة، سرطان خلايا صغيرة رئوية small cell lung carcinoma ، سرطان المرارة، سرطان الخلايا الطلائية، ورم دبقي، ورم الخلية النجمية، ورم الجذعات النخاعية، ورم قحفي بلعومي في الغدة النخامية، ورم البطانة العصبية ependymoma ، ورم الغدة الصنوبرية pinealoma ، ورم جرعات الأوعية الدموية hemangioblastoma ، ورم عصب سمع acoustic neuroma ، ورم دبقي أورمي قليل التفرع oligodendroglioma ، ورم شقي meningioma ، ورم ميلاني melanoma ، ورم جرعات عصبية neuroblastoma ، ورم جزع الشبكية retinoblastoma).

في تجسيم مفضل، تستخدم مركبات الاختراع الحالي لعلاج السرطانات treating cancers لكتلة غير محدودة تشمل: أورام ليمفية lymphomas ، ورم ليمفي لانتشار خلايا ß-cells الكبيرة، ورم ليمفي لخلايا القشرة المخ mantle cell lymphoma ، أو سرطان دم ليمفاوي مزمن chronic lymphocytic leukemia ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان الثدي breast cancer ، ورم جذع العصب neuroblastoma ، الغشاء المبطن للرحم

colorectal ، ورم قولوني مستقيم endometrial ، مبيضي ovarian ، رئوي lung. سرطان منتشر في خلايا الكبد hepatocellular carcinoma ، ورم نخاعي متعدد multiple myeloma ، سرطان الرقبة والرأس head والخصية.

في تجسيمات معينة التعبير الجيني لسرطان عن بروتين Bcl- protein و/ أو اعتمادها على بروتين Bcl protein لنموها ونجاتها بروتين Bcl protein يمكن أن يكون: Bcl-٢ أو Bcl-XL. في تجسيمات أخر، مثبطات السرطان exhibits cancer في (١٨ و ١٤) نقل الكروسوم chromosomal.

يمكن تناول المركب بالحقن، في العضل، حقن في الوريد، حقن تحت الجلد، بالفم oral ، بالطريق الرئوي lung (إستنشاق)، داخل الغمد ظاهري، بالأنف nasally ، في تجسيمات معينة يمكن تناول المركب في نظام الدورة الدموية المركزية، في تجسيمات أخري، المريض الذي يفضل الرئسيات "القرود والبشر" ويفضل أكثر الإنسان human.

تركيبات محضرة صيدلياً

في هيئة أخرى، يوفر الإختراع الحالي تركيبات مقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable وتشمل كمية فعالة علاجياً لواحد أو أكثر من المركبات المذكورة بالأعلي، تصاغ سوياً مع واحد أو أكثر من المواد الإضافية المقبولة صيدلياً و/ أو الفاصلات. كما ذكر بالاسفل بالتفصيل تصاغ تركيبات صيدلية في الإختراع الحالي خصيصاً للتناول على شكل صلب أو سائل، يشمل المتكيفين مع الآتي: ١- التناول بالفم oral ، كمثال جرعات (مائية، غير مائية من محاليل ومعلقات)، أقراص tablets مثل: المصنعين للتحت الشفة العلوية، تحت اللسان sublingually والإمتصاص المركزي، بلعمات boluses، بودرات powders، حبيبات tablets، عجائن لتطبيق على اللسان، ٢- تناول بالحقن parenteral (٢)، كمثال: تحت الجلد، في العضل، في الوريد، في الأم الجافية بالظهري، كمثال: المحاليل والمعلقات المعقمة، أو الأشكال المتقطعة متأخرة الخروج. ٣- دهن ظاهري topical application، مثل: كريم cream، مرهم ointment،

لصقات منظمة الخروج a controlled-release patch أو تطبيق رش على الجلد spray applied، ٤- بطريق المهبل intravaginally أو المستقيم intrarectally، كمثال تحميلات مهبلية as a pessary، كريم cream، رغوة foam. ٥- تحت اللسان sublingually. ٦- بالعين ocularly، ٧- خلال الجلد transdermally. ٨- بالأنف nasally. ٩- بالاستنشاق بالفم oral للرئة pulmonary. أو ١٠- بالحقن بالقراب intrathecally.

أشكال الإختراع الحالي تشمل التناول المناسب: بالفم oral، بالأنف nasal، ظاهرياً [يشمل تحت اللسان sublingually ، تحت الشفة العليا sublingual]، بالمستقيم intrarectally ، بالمهبل intravaginally ، و/ أو الحقن بالنافذ، يمكن أصطلاحياً للإشكال المصاغة أن توجد في وحدة الجرعة المصاغة. وتحضر بأي طرق معروفة في مجال الصيدلة. كمية المكون الفعال يمكن دمجها مع مواد حاملة لتنتج جرعة معيارية مفردة تختلف إعتماداً على المستضيف المراد علاجه. في نظام معين للتناول عند كمية المكون الفعال يمكن دمجها مع مواد حاملة لتنتج جرعة معيارية مفردة تكون عموماً كمية المركب التي تنتج الاثر العلاجي، عموماً خارجاً من ١٠٠٪. تتراوح الكمية من ٠.١٪ إلى حوالي ٩٩٪ من المكون النشط، يفضل حوالي من ٥٪ إلى ٧٠٪. الأكثر تفضيل من ١٠٪ إلى ٣٠٪.

أشكال الإختراع الحالي المناسبة للتناول بالفم oral يمكن أن تكون على هيئة: كبسولات capsules، برشام cachets، حبوب pills، أقراص tablets، مستحلب بودرة، حبيبات tablets ، أو كمحلول أو معلق في سائل مائي أو غير مائي، أو مستحلب من زيت في ماء أو ماء في زيت أو كإلكسير أو شراب، أو أقراص tablets للمص و/ أو غسول للفم ومثلهم. كل واحد يحتوي على كمية قبل التحديد من مركب الإختراع الحالي كمكون نشط.

الشكل المعياري للجرعة الصلبة في الإختراع للتناول بالفم oral (كبسولات capsules ، أقراص tablets ، حبوب pills ، كبسولة مغلفة dragees، بودرات powders ، حبيبات tablets ، خرطوش وأمثلهم). تخلط المكون الفعال مع واحد أو أكثر من الحامل المقبول صيدلياً مثل

صوديوم سيترات sodium citrate، ثنائي كالسيوم فوسفات dicalcium phosphate و/ أو التالي:
١- مالآت fillers أو مصدات extenders مثل النشا starches، لاكتوز lactose، سكروز sucrose، جلوكوز glucose، منيتول mannitol، و/ أو حمض سيليسك silicic acid، ٢- رابطات binders -٢ مثل: كربوكسي مثيل سيليلوز carboxymethylcellulose، الجينات alginates، جلاتين gelatin، متعدد الفينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone، سكروز sucrose و/ أو أكاشيا acacia، ٣- مرطبات مثل: جليسرول glycerol، ٤- عوامل تفكيك (٤) disintegrating agents مثل أجار- أجار agar-agar ، كالسيوم كاربونتين calcium carbonate، نشا البطاطس potato أو تابيكا tapioca starch، حمض ألجينك alginic acid، بعض سيليكات certain silicates ، صوديوم كاربونيت sodium carbonate، ٥- عوامل تأخير المحلول: بارافين paraffin، ٦- مسرعات الإمتصاص مثل: مركبات رباعية أمنيوم quaternary ammonium وخافض التوتر السطحي مثل بولوأكسر poloxamer ولوريل صوديوم سلفات sodium lauryl sulfate، ٧- عوامل البلل مثل: كحول ستيل cetyl alcohol، جلسرول أحادي سيترات glycerol monostearate، خافض توتر سطحي غير أيوني non-ionic surfactants، ٨- ممتصات مثل: كولين kaolin، بنتونين كلاي bentonite clay، ٩- مزيجات: مثل لتلك talc، كالسيوم سيترات calcium stearate، ماغنسيوم سيترات magnesium stearate، جليكول صلب متعدد الإثيلين solid polyethylene glycols، صوديوم لوريل سلفات انك سترات sodium lauryl sulfate، صوديوم سترات sodium stearate، حمض ستريك stearic acid، خليطهم، ١٠- عوامل ملونة، ١١- عوامل التحكم في الخروج مثل كروس بوفيدرون crospovidone أو إثيل سيليلوز ethyl cellulose، في حالة الكبسولات capsules ، الأقراص tablets ، الحبوب pills ، التركيبات الصيدلية يمكن أيضاً أن تشمل عوامل حاجزة لـ PH الأقراص tablets والأشكال العيارية الصلبة للتركيبات الصيدلية في الإختراع الحالي مثل: مع ملبسة، كبسولات capsules ، حبوب pills ، حبيبات tablets تحضر جزئياً بواسطة تغليفها أو معطاة بقشرة صلبة. مثل: أغلفة

تنحل في الأمعاء، وأغلفة أخرى معروفة في مجال تشكيل الصيغ الصيدلية، وتشكل أيضاً لتوفر خروج بطئ أو منظم للمكون النشط المستخدم هنا، مثل: هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز hydroxypropylmethyl cellulose في نسب مختلفة ليوفر شكل الخروج المطلوب مثل التجفيف بالتجميد، ويمكن تعقيمها بـ: الترشيح خلال مصفاه إعادة البكتيريا، أو عوامل تشمل التعقيم في شكل تركيبات صلبة معقمة والتي تذاب في ماء معقم، أو بعض أوساط الحقن المعقمة فوراً قبل الإستخدام. غالباً ما تحتوي التركيبات على عوامل معتمة ويمكن أن تكون تركيبات خروج المكون الفعال فقط، أو بالأفضلية، في جزء معين من القناة الهضمية، بالخصوص في صورة متأخرة، أمثلة لتثبيت دمج التركيبات المشتملة على مواد بلومرية وشموع. يمكن عمل المكون الفعال في هيئة كبسولات capsules دقيقة جداً (ميكروكبسول micro-encapsulated)، إذا تضمنت واحد أو أكثر من المواد الإضافية المذكورة بالأعلي.

تشمل شكل الجرعات المعيارية السائلة للتناول بالفم oral للمركبات الإختراع على مستحلبات مناسبة، مستحلب دقيقة جداً. محاليل، معلقات، مشروب، إكسير elixirs، بالإضافة للمكون الفعال، تحتوى الشكل الجرعة السائلة على مواد فصل معروفة في هذا المجال، مثل: الماء أو المذيبات solvents الأخرى، عوامل إذابة، عوامل إستحلاب، مثل: كحول إثيلي ethyl alcohol، محول أيزوبروبيل isopropyl alcohol، إثيل كربونات ethyl carbonate، إثيل أسيتات ethyl acetate، كحول بنزيلي benzyl alcohol، بنزوات بنزيل benzyl benzoate، جليكول بروبيلين propylene glycol، ١، ٣- بيتيلين جليكول ١.٣-butylene glycol، زيت (بالخصوص: زيوت بذرة القطن cottonseed، الفول السوداني groundnut، الذرة corn، جنين القمح germ، زيتون olive، خروع castor أو سمسم sesame oils)، جليسرول glycerol، رباعي هيدروفيريل كحول tetrahydrofuryl alcohol، جليكولات متعدد إثيلين polyethylene glycols، أسترات الأحماض الدهنية fatty acid esters للسوربيتان sorbitan، مخلطاتهم.

تناسب تركيبات الإختراع المحضرة صيدلياً لتناول بالحقن لتشمل واحد أو أكثر من مركبات الإختراع الحالي بدمجها مع واحد أو أكثر محاليل المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable مساوية لتركيز الدم ومعقمة مائية أو غير مائية، مشتقات، معلقات، مستحلبات، بدرات معقمة، والتي يعاد تكوينها في محلول أو مشتت معقم للحقن فوراً قبل الإستخدام، والتي تحتوى على سكر، كحول، مضادات أكسدة antioxidants، حواجز للـ PH، قاتل بكتيري bacteriostats، مذاب يحول الهيئة الجرعة إلى تركيز مساوى لدم المتلقي المقصود، أو عوامل زيادة السمك، أو التعليق.

تحتوي أيضاً هذه التركيبات على إضافات مثل: مواد حافظة، عوامل محلية، عوامل إستحلاب، عوامل تشتيت منع عمل الأحياء الصغيرة (الميكروبات microorganisms) على المركبات الموضوعة يتأكد منها بوضع عدد مختلف من عوامل مضاد للبكتيريا أو الفطريات مثل: برابان paraben، كلوروبيوتناول chlorobutanol، حمض فينول سوربيك phenol sorbic acid، ومثله. ويرغب في وجود عوامل مساواه التركيز. مثل السكر sugars، صوديوم كلوريد sodium chloride، ومثله في التركيبات، بالإضافة، يظهر تحويل مدى إمتصاص الشكل الصيدلي المعد للحقن بإستخدام عوامل تأخير الإمتصاص مثل المنيوم وحيد السيترات aluminum monostearate وجلاتين gelatin.

في بعض الحالات، لكي تطيل مرة تأثير العقار. من المطلوب إبطاء إمتصاص العقار من حقن تحت الجلد أو في العضل، ويمكن عمل ذلك بإستخدام معلق سائل لمواد كريستالية [منظمة الجزيئات]، أو مخلطة [غير منظمة الشكل] ولديها ذوبان ضعيف في الماء، يعتمد معدل إمتصاص العقار على معدل ذوبانها وبدروها، تعتمد على الحجم الكريستالي crystalline [الجزيئات المنظمة] وتشكيلها، إختيارياً، يأخر إمتصاص شكل العقار المتناول بالحقن بتذوبه أو تعليقه ووسط مذيب زيتي.

تصاغ أشكال الحقن العميق بأوساط دقيقة الكسولات microencapsule للمواد الموضوعة في بوليمرات polymers مكسرة حيوياً مثل متعدد لكتيد- متعـــدد جليكوليـد. معتمـدة علـى النسبة العقار للبوليمر polymer ، وطبيعه البوليمر polymer المســـتخدم، ينظم خروج العقار في هذا المجال، أمثلة بوليمرات polymers التكسير الحيوي شاملة: متعدد (أورثـو إسـترات) ومتعدد أنهيدرات poly(anhydrides). تحضير أشـــكال الحقن العميق بغمس العقـار داخـل ليبوسوم liposomes أو مستحلب دقيق جداً، وهي متناسبة مع أنسجة الجسم.

الإختراع يشمل: بودرات powders ، رشاشات sprays، مـراهم ointments، عجـائن pastes، كريمات creams ، مرطبات، جل gels، محلول لصقات، مستنشقات، يمكن خلط مركب الإختراع تحت ظروف معقمة مع حامل مناسب صيدلياً. ومع أي مواد حافظة، حواجز لـ PH، أو الدوافع المحتاجة. المراهم، العجائن، الكريمات creams ، والجل كلهم يحتوى بالإضافة للمادة الفعالة للإختراع، مواد إضافية، كدهون حيوانية animals ونباتية vegetable fats، زيوت oils، شموع waxes، البرفين paraffins، النشا starches ضمغ كثيرة، مـشتقات سـيليلوز cellulose derivatives، متعدد إثيلـين جليكـول polyethylene glycols، سـيليكون silicones، بنتونيـت bentonites، حمض سيليسيك silicic acid، تالك talc، زنك أوكســـيد zinc oxide، ومخلطاتهم.

تحتوي البودرات powders والرشاشات بالإضافة لمركب الإختـــراع، مواد مضـــافة كالكتوز lactose، تالك talc ، حمض سيليسيك silicic acid، المنيـوم هيـدروكيل aluminum hydroxide، كالسيوم سيليكات calcium silicates وبودرة متعدد الأميد polyamide أو خليطهم. يمكن أن يحتوى البخاخ على مـواد دافعـة مألوفـة، مثـل كلـورو فلـورو هيـدروكربون chlorofluorohydrocarbons وهيدروكربون hydrocarbons غير مشبعة طيـارة مثـل بيتـان وبروبان propane.

اللصقات الجلدية لها ميزة إضافية لتوفير إيصال منتظم لمركب الإختراع الحـالي إلـى الجسم يمكن تصنيع أشكال عيارية بتذويب أو تشتيت المركب في وسط مناسب. يمكن إسـتخدام

محسنات الإمتصاص لزيادة سريان المركب خلال الجلد transdermally. ينظم معدل هذا السريان إما بتوفير معدل غشاء منظم أو غمس المركب في خليط بوليمر polymer أو جل gel.

تمثل أشكال التركيبات الصيدلية للإختراع لتناول الشرجي rectal أو المهبلي intravaginally لبوسات وتحضر بخلط واحد أو أكثر من مركبات الإختراع مع واحد أو أكثر من الإضافات المناسبة غير المهيجة أو شاملة الحاملات مثل: زبدة الكاكاو cocoa butter، متعدد إثيلين جليكول polyethylene glycols ، شمع اللبوسة a suppository wax، أو سيلسيلات a salicylate. وهي صلبة في درجة حرارة الغرفة، لكنها تصبح سائل في درجة حرارة الجسم ولذلك تذوب في تجويف الشرج أو المهبل intravaginally لتخرج المركب النشط.

مستحضرات العين eye ointments، مرهم العين، بودرات powders ، محاليل، ومثلهم، وأيضاً متوقع كما في هدف الإختراع الحالي.

عند تناول مركبات الإختراع الحالي كمركب صيدلي لإنسان humans أو حيوان animals، يمكن أعطائه بذاته أو كالتركيب صيدلي، كمثال من ٠.١ إلى ٩٩٪ (والأفضل من ١٠ إلى ٣٠٪) من المكون الفعال مع دمجها بعامل مقبول صيدلياً.

وبغض النظر عن طريقة التناول المختارة، مركب الإختراع الحالي والذي يستخدم في شكل هيدريدت مناسب، و/ أو التركيبات الصيدلية pharmaceutical للإختراع الحالي تصاغ إلى أشكال مستحضرات مناسب صيدلياً بطرق إصطلاحية معروفة لذو الخبرة بهذا المجال.

التمثيل ١

Example ١

وضح الأن بالعموم في الإختراع، والأكثر فهماً من الرجوع للأمثلة التالية، والتي تشمل فحسب أغراض توضيح لمظاهر معينة وتجسيمات الإختراع الحالي ولا يقصد أن تحدد الإختراع.

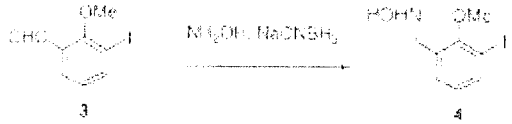
مثال ١

جزء A

2 3

إلى محلول من فينول ٢ (٢٥٠ مجم، ٣ ملي مول، ١ مكافئ) في DMF (٥ ملي لتر) عند صفر°م ويضاف NaH (١٣٠ مجم، ٣.٦ ملي مول، ١.٢ مكافئ) يتبعها إضافة MeI (٢٨٠ ميكرولتر، ٤.٥ ملي مول، ١.٥ مكافئ) يقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة ثم يسقي بالماء، يخفف الخليط بـ EtOAc ثم يشطف بالماء (مرتين) ثم بمحلول ملح. المحلول يجفف على $MgSO_4$، ثم يصفي ويركز ليعطي ٧٩٥ مجم (١٠٠٪) من الناتج الخام crude ٣.

جزء B



3 4

الدهيد ٣ ٣ Aldehyde (٧٩٧ مجم، ٣.٠٣ ملي مول، ١ مكافئ) وهيدروكسي أمين هيدروكلوريد hydroxyamine hydrochloride (٢٥٣ مجم، ٣.٦٤ ملي مول، ١.٢ مكافئ) وتذاب في MeOH /THF (٢: ٣، ١٠ ملي لتر)، يضاف ماء (٢ ملي لتر) ويضبط الـ PH عند ٩ بـ KOH ٦.٠ عياري. يقلب خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة طوال الليل، بعد ١٦ ساعة، يضاف صوديوم سيانو بوروهيد sodium cyanoborohydride (٣٨١ مجم، ٦.٠٧ ملي مول، ٢ مكافئ) تتبعها كريستالات مثيل برتقالي. ويضبط الـ PH عند ٢ والناتج أحمر داكن باقي لمدة التفاعل بتكرار إضافة HCl ١ عياري، بعد التقليب ساعتين يضاف جزء آخر من صوديوم سيانو بوروهيدريد sodium cyanoborohydride (٣٨١ مجم) بعد التقليب ١٦ ساعة، خليط التفاعل يصل إلى ٧ ويضاف CDM، الخليط يغسل بالماء ثلاث مرات، ومحلول ملحي، ثم يجفف على $MgSO_4$، ينقي الناتج الخام crude بالكروماتوجرافي chromatography

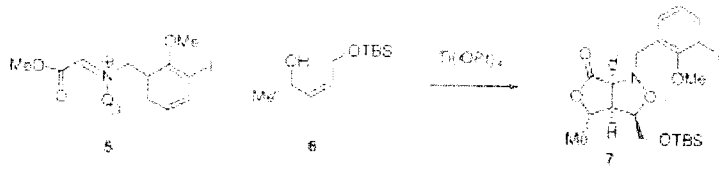
الوميضي (٥٠٪ EtOAc في هكسان hexanes ثم ١٠٠٪ EtOAc) ليعطي ٧٠٦ مجم (٨٣٪) من هيدروكسيل أميني hydroxylamine ٤.

جزء C

٤ ٥

٥ محلول هيدروكسيل أمين hydroxylamine ٤ (٧٠٥ مجم، ٢.٥٣ ملي مول، ١ مكافئ) ومثيل جليكوسيلات methyl glyoxylate (٤٤ مجم، ٥٠٥ ملي مول، ٢ مكافئ) في بنزين benzene (١٥ ملي لتر) ويسخن تحت التكثيف الإرتجاعي في عميد ذو محبس قوي طول الليل. يزال المذيب الزائد تحت ضغط منخفض والناتج نيترون nitrone ٥ يأخذ على الخام crude في الخطوة التالية.

١٠ جزء D



٥ ٦ ٧

نيترون nitrone ٥ (٨٨٢ مجم، ٢.٥٣ ملي مول، ١ مكافئ)، اليليك كحول allylic alcohol ٦ (U. S. S. N رقم تسلسل ١٥٦٣٦٤/ ١١، ملاء في يونيو ١٧- ٢٠٠٥)، (٨٢٠ مجم، ٣.٧٩ ملي مول، ١.٥ مكافئ) و $Ti(iOPr)_4$ (١.١٢ ملي لتر، ٣.٧٩ ملي مول، ١.٥ مكافئ)، تذاب في تولين toluene (٥ ملي لتر) ويسخن في فرن حراري (ميكروويف) في درجة ١٢٠°م لمدة ١٠ دقائق، يخفف الخليط بـ EtOAc (١٥ ملي لتر) ويضاف (ثنائي مثيل أمينو)-١، ٢- بروبانديول -٣ (dimethylamino)-٢.٢-propanediol (٥٠٠ ميكرولتر)، بعد التقليب ساعتين، يضاف EtOAc ويشطف بالماء ثلاث مرات ثم بمحلول ملحي، يجفف على $MgSO_4$، يصفي على سليت Celite ويركز، ينقي الراسب الخام crude بالكروماتوجرافي الوميض

chromatography (٥: ١ هكسان EtOAc /hexanes) لينتج ٥٧٥ مجم (٤٣٪) من لاكتون lactone ٧.

جزء E

إلى المحلول ٧ (٢٢٥ مجم، ٠.٤٢ ملي مول، ١ مكافئ) في (٦ ملي) TMF. يضاف بريدين pyridine (٢ ملي لتر) و HF/ بيريدين pyridine (٢ ملي لتر) يقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ثم يضاف TMSOMe (٩ ملي لتر). يزال المذيب تحت ضغط منخفض وينقي الناتج الخام crude بالكروماتوجرافي chromatography الوميض (EtOAc) يعطي ١٢٨ مجم (٧٢٪) كرغوة foam بيضاء.

جزء F

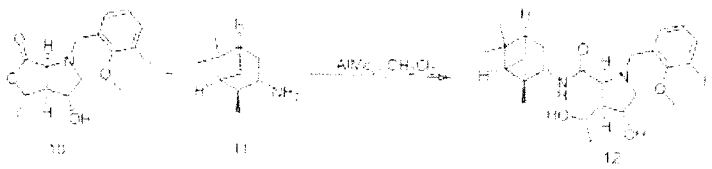
عند صفر°م لكتون lactone ٨ (٠.٠٩٤ جم، ٢.٢ ملي مول، ١ مكافئ) في DCM (٢٢ ملي لتر) يضاف ثلاثي مثيل أمين triethylamine (٠.٦٨ ملي لتر، ٤.٩ ملي مول، ٢.٢ مكافئ) يتبعها إضافة بالتنقيط لميثان فوسفونيل كلوريد methanesulfonyl chloride (٠.٣٨ ملي لتر، ٤.٩ ملي مول، ٢.٢ مكافئ)، يسمح للتفاعل بالتسخين لمدة ساعتين لـ ٢٣°م. بعد تقوية TLC و TLC/MS إستهلاك الكحول كاملاً، يسكب الخليط في DCM (١٠٠ ملي لتر) ومحلول مشبع لصوديوم باي الكربونات (٢٥ ملي لتر)، تفصل طبقات وتستخلص الطبقة المائية بـ DCM (ثلاث مرات بـ ٣٠ ملي لتر)، المستخلصات العضوية المدمجة تجفف بـ ($MgSO_4$)، صفي ويركز في الفراغ، تصفي المواد الخام crude بالكروماتوجرافي chromatography

الوميضي المدرج (١٠٠ جم من SiO_2، ٣٠- ٤٠ ٪ hex /EtOAc) ليعطي ٩ (١.٠٤ جم، ٢.١ ملي مول، ٤ مكافئ٪).

جزء G

يضاف لنيت ميسيلات neat mesylate ٩ (٤٥٠ مجم، ٠.٩١ ملي مول) عند درجة حرارة ٢٣°م ساماريم أيوديد samarium iodide (٢٧ ملي لتر من ٠.١ مول محلول THF، ٢.٧ ملي مول)، بعد التقليب عند ٢٣°م لمدة ساعة. يفمس التفاعل في ٥٪ محلول أمنيوم كلوريد ammonium chloride (١٠ ملي لتر) وينتج في الحال تغير في أزرق داكن إلى أصفر. يصفي خليط التفاعل خلال وسادة سيليت Celite والمصفي يخفف بالماء (١٠٠ ملي لتر) و (١٠٠ ملي لتر) EtOAc. تستخلص الطبقة المائية بـ EtOAc (مرتين ٥٠ ملي لتر). تشطف المستخلصات المدمجة بمحلول ملحي (٥٠ ملي لتر)، تجفف بـ ($MgSO_4$)، تشطف وتركز بالتفريغ، المادة الخام crude تنقي بالكروماتوجرافي chromatography الوميض المدرج (٧٥ جم SiO_2، ٣٠- ٨٠ ٪ hex /EtOAc) لتعطي ١٠ (٩٠ جم، ١.١ ملي مول، ٥٢٪ ناتج).

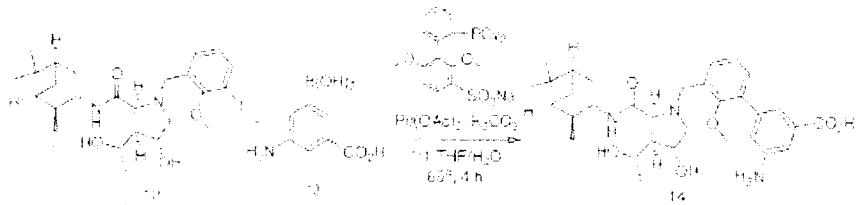
جزء H



يضاف لمحلول (+) أيزوبينوكومفيل أمين ١١ (+)-isopioncampheylamine (٠.٢٥ ملي لتر، ١.٥ ملي مول) في درجة حرارة ٢٣°م في DCM (٢ ملي لتر)، ويضاف ALM٣ (٠.٧١ ملي لتر من ٢ مولر محلول هكسان hexanes ، ١.٤ ملي مول) وبعد التقليب لمدة ١٠

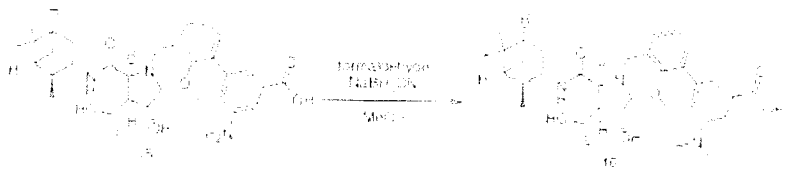
دقائق، محلول لكتون lactone (١٩٠ مجم، ٠.٤٧ ملي مول) في DCM (٣ ملي لتر) يضاف للخليط، ثم يقلب عند ٢٣°م لمدة ١٦ ساعة، يفصل التفاعل في محلول ملحي Rochelle المائي (٥ ملي لتر). تقلب بشدة عند ٢٣°م لساعتين حتي يظهر خليط صافي من وسطين. تفصل الطبقة المائية وتستخلص بـ DCM. (مرتين بـ ٢٥ ملي لتر). يشطف المستخلصات المدموجة العضوية organic بمحلول ملحي (١٠ ملي لتر)، يجفف بـ ($MgSO_4$)، تشطف وتركز بالتفريغ، المادة الخام crude تنقي بالكروماتوجرافي chromatography الوميض المدرج (٥٠ جم SiO_2، ٢- ٥٪ DCM /MeOH) ليعطي ٢٠١ مجم (٧٧٪) من ١٢ كزيت أصفر.

جزء I



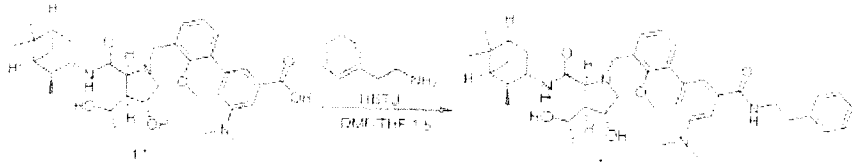
لمحلول (Ar) منزوع الغاز degassed لبيروليدين pyrrolidine ١٠ (١٩٠ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) في خليط TMF/ MeOH (١: ١.٤ ملي لتر) ويضاف حمض كربونك ١٣ (١٢٠ مجم، ٠.٦٨ ملي مول)، بلاديم أسيتات palladium acetate (١٢ مجم، ٠.٥ ملي مول)، كربونيت بوتاسيوم potassium carbonate (١٩٠ مجم، ١.٤ ملي مول) وأخيراً رابط S-phos (Anderson, K.W.; et al. Angew. Chemie ،٢٠٠٥، ٤٤، ٢٩٢٢) (٥٤ مجم، ٠.١ ملي مول). يسخن التفاعل في ٦٥°م. التفاعل يبرد في درجة ٢٣°م على مرور ساعة. يخفف بـ DCM، يصفي خلال وسادة سليت Celite. المصفي يستخلص بإستخدام (٥٠ ملي لتر) DCM من محلول ماء PH ٤ (٢٠ ملي لتر)، الطبقة المائية المفصولة تستخلص بـ DCM (مرتين، ٢٠ ملي لتر)، تشطف المستخلصات العضوية المدمجة بمحلول ملحي (١٥ ملي لتر)، تجفف بـ ($MgSO_4$)، تصفي وتركز في الفراغ، يستخدم الراسب الخام crude في تفاعلات متتابعة في تسلسل بدون تنقية إضافية.

جزء J



يضاف لمحلول من خام بيروليدين pyrrolidine ١٥ (١٩٠ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) في MeOH الفورمالدهيد formaldehyde (٤١ ul من ٣٧٪ محلول مائي، ١.٣٧ ملي مول) يتبعها إضافة صوديوم سيانو بوروهيدريد sodium cyanoborohydride (٤٣ مجم، ٠.٦٨ ملي مول) في دفعة واحدة بعد التقليب ١٢ ساعة في ٢٣°م، ركز محلول التفاعل في الفراغ، المادة الخام crude تنقي بالكروماتوجرافي chromatography الوميض المدرج (٧٥ جم SiO_2، ٢-٥٪ DCM /MeOH) لتعطي ١٣٠ مجم (٦٤٪ على خطوتين) لـ ١٦ كصلب أبيض.

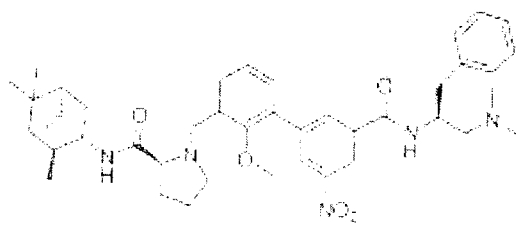
جزء K



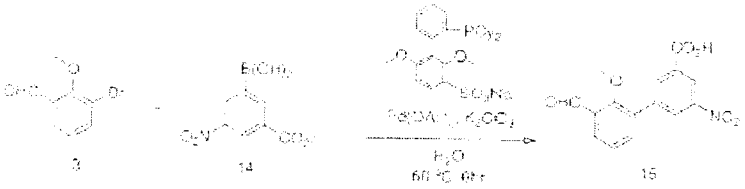
يضاف لمحلول ١٧ بيروليدين pyrrolidine (١١ مجم، ٥.٠٢ ملي مول) في DMF/THF (١.١: ٤ ملي لتر) الـ HBTU (١٠ مجم، ٠.٠٤ ملي مول) يتبع بإضافة فين إثيل أمين phenethylamine (٥ ul، ٠.٠٤ ملي مول) بعد التقليب في ٢٣°م لمدة ساعة، تخفف خليط التفاعل بميثانول methanol (٠.٥ ملي لتر) وينقي مباشرة على وسطح معاكس مناسب من HPLC، بإستخدام ٤٠ مي مول أمنيوم باي كربونات/ أسيتونيتريل المائي ammonium bicarbonate/acetonitril كفاصل لتعطي ٥ مجم (٤٠٪) من ١، MS (ESI(+)) m/ $(M+H)^+$.٦٩٧.٣.

يتميز ١ بيروليدين pyrrolidine بتحليل LC-MS.

مثال ٢

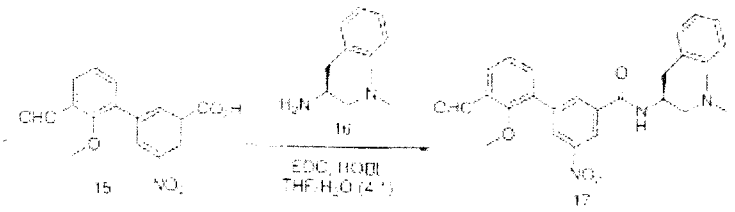


جزء A



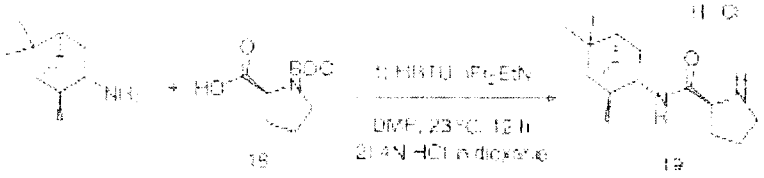
تحت جو من الأرجون argon، تعلق كلا من أريل بروميد aryl bromide ٣ (٢.٣٢ ملي مول)، حمض كربونيك boronic acid ١٤ (٢.٨ ملي مول)، عامل فوسفين (٠.١ ملي مول)، أسيتات باليديم palladium acetate (٠.٥ ملي مول) وبوتاسيوم كربونيت potassium carbonate (٩.٣ ملي مول) في ماء منزوع الغاز degassed وتسخن وتقلب لمدة ٨ ساعات في درجة ٦٠°م لمدة ٨ ساعات (K.W. Anderson and S.L. Buchwald، Ang. Chem. Int. Ed.، ٢٠٠٥، ٤٤، ٢). الخليط يصب في DCM (٤٠ ملي لتر) وماء (٢٠ ملي لتر) والـ PH لطبقة المائية تضبط عند ٣ بواسطة ٢ عياري HCl. تخلط الطبقات ثم تفصل، تستخلص الطبقة المائية بـ (٢٠ ملي لتر) DCM. تدمج الطبقات العضوية organic . تشطف بمشبع مائي NaCl. يجفف على صوديوم سالفيت sodium sulfate، وتركز إلى زيت أصفر خفيف، تنقي بسيليكاجيل كروماتوجرافي silica gel chromatography (٠.٥٪ HOAC/ ٢٠- ٤٠٪ إثيل أسيتات ethyl acetate /هكسان hexanes) تعطي صلب أصفر فاتح (٣٣٪ ناتج).

جزء B



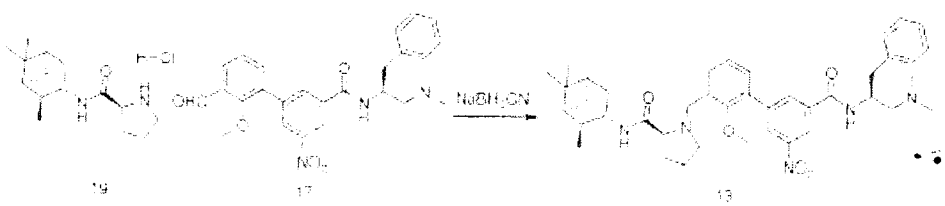
يذاب حمض باي فينيل biphenyl acid ١٥ (٠.٧٦ ملي مول) و ١٦- ثنائي أمين (s) diamine (١.١ ملي مول) في ماء/ THF (١٠ ملي لتر ١ : ٤) ويعالج بـ HOBt (٥.٩ ملي مول) و EDC-HCl (٠.٩ ملي مول)، بعد التقليب ١٢ ساعة في ٢٣°م. يصب الخليط في إثيل أسيتات ethyl acetate (٣٠ ملي لتر) وماء (١٥ ملي لتر). يشطف الطبقة العضوية organic بـ ٥٪ $NaHCO_3$، ومشبع مائي NaCl، ثم تجفف على صوديوم سلفات sodium sulfate وتركز، ينقي الراسب بكروماتوجرافي السيليكا جيل silica gel chromatography (٥٪ NH_4OH/ ٢-٨٪ MeOH/DCM) ليعطي زيت أصفر فاتح (ناتج ٦٥٪).

جزء C



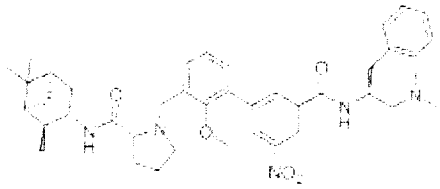
تذاب ١٨ Boc- L- برولين Boc-L-proline (٠.٤٦ ملي مول) و (+)- ايزوبينكامفيل أمين (+)-isopinocamphylamine (٠.٤٦ ملي مول) مع ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين diisopropylethylamine في DMF (٢ ملي لتر) و DCM (١ ملي لتر) وتعالج بـ HBTU (٠.٤٦ ملي مول) يقلب الخليط في ٢٣°م لمدة ١٢ ساعة ويصب في إثير ether (٤٠ ملي لتر) وماء (٢٠ ملي لتر)، تشطف الطبقة العضوية بماء مضاف (٢٠ ملي لتر)، يضاف ٥ و $NaHCO_3$، ١ HCl عياري مشبع مائي من NaCl، تجفف بـ $MgSO_4$، يعاد الزيت الناتج من تركيز في إثير ether (٥ ملي لتر) وتقلب مع HCl في ديكوسان dioxane (٥ ملي لتر، N)، لمدة ٤ ساعات، يركز المحلول في الفراغ، يجفف ليعطي صلب أبيض (٨٠٪ ناتج).

جزء D



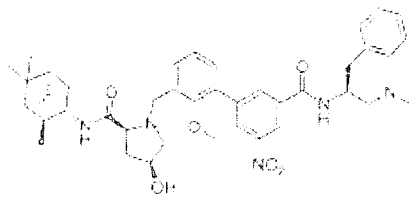
يذاب ١٩ أمين amine (٠.١٦ ملي مول) والدهيد aldehyde ١٧ (٠.٥٤ ملي مول) في ميثانول methanol (١.٢ ملي لتر) أو يعالج مع حمض أسيتك acetic acid (٠.٠٥ ملي لتر) وصوديوم سيانو بوروهيدريد sodium cyanoborohydride (٠.١٦ ملي مول). بعد التقليب لمدة ١٢ ساعة، ينقي الناتج بإستخدام الوسط العاكس في HPLC (MeCN/ ٠.١٪ NH_4HCO_3 في ماء) وتجمد للتجفيف ليعطي صلب ابيض (٦.٢ مجم. MS (ESI(+)) m/e ٦٩٦.٤. $(M+H)^+$).

مثال ٣



يخلق المركب ١٨ تبعاً لخطوات الموصوفة في مثال ٢ مستخدماً برولين Boc-D- Boc-D-proline في مكان برولين Boc-L-proline. MS (ESI(+)) m/e ٦٩٦.٤. $(M+H)^+$).

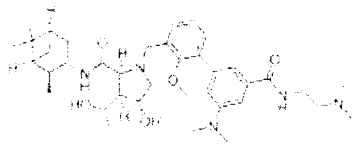
مثال ٤



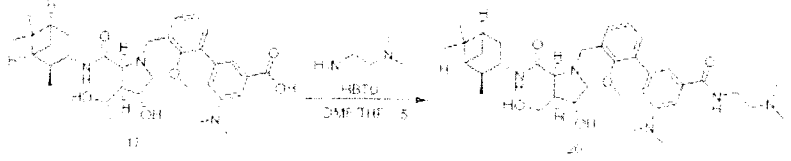
19

مركب ١٩ في قاعدة يمكن تخليقها تبعاً لخطوة مذكورة في مثال ٢، مستخدماً هيدروكسيل hydroxyl – برولين Boc-L-proline بدلاً من برولين Boc-L-proline.

مثال ٥

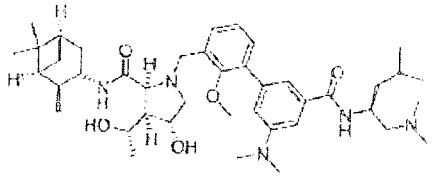


20

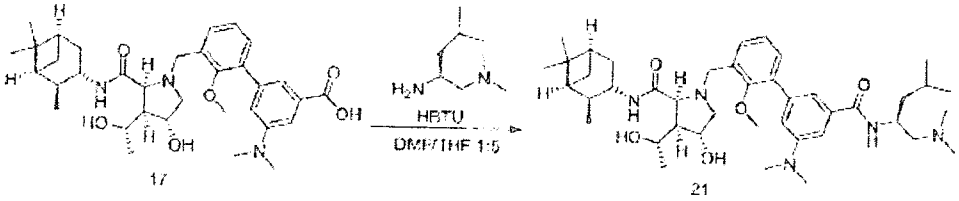


يخلق المركب ٢٠ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١ مستخدماً: N، N- ثنائي مثيل أمينو إثيل أمين N,N-dimethylamino ethyl amine بدلاً من فنيل اثيل أمين phenethylamine. يحصل نهائياً ٧٠٪. مصدر MS (ESI(+)) m/e ٦٦٤.١٦ $(M+H)^+$، قطع أيون سائدة major ion كبيرة m/e ٣٢٢.٥٦ $(M+2H/2)^+$.

مثال ٦



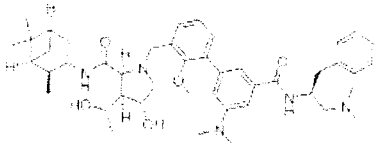
21



17 21

يخلق المركب ٢١ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١ مستخدماً: (S)، N'N`-٤- ثلاثي مثيل بنتان-١، ٢- ثنائي أمين (S)-N'N'-٤-trimethylpentane-١,٢-diamine. بدلاً من فنيل إثيل أمين phenethylamine ، يحصل من الكل ٧٠٪، مصدر MS (ESI(+)) m/e ٧٢٠.٢٥ $(M+H)^+$، قطع أيون سائدة major ion كبيرة m/e ٣٦٠.٥٢ $(M+2H/2)^+$.

مثال ٧



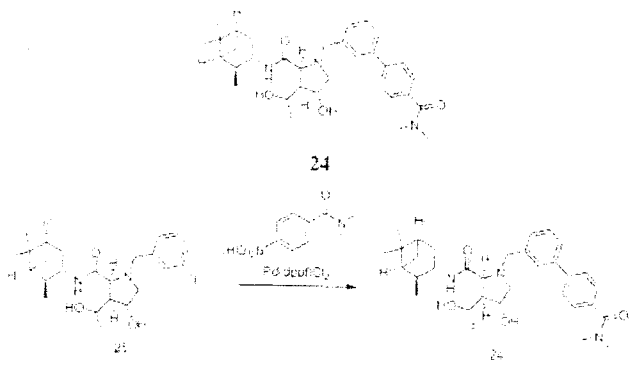
22

يخلق المركب ٢٢ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١ مستخدماً: (S)، N'N'-ثنائي مثيل-٣- فنيل بروبان-١، ٢- فنيل إثيل أمين ١,٢-(S)-N'N'-dimethyl-٣-phenylpropane. يحصل من الكل ٧٠٪، مصدر MS m/e (ESI(+)) ٧٥٤.٢٣ $(M+H)^+$، قطع أيون سائدة major ion كبيرة m/e ٣٧٧.٥٩ $(M+2H/2)^+$.

مثال ٨

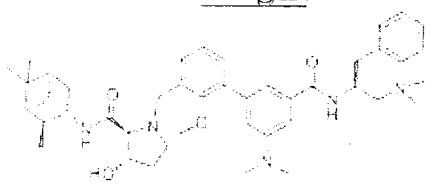
يخلق المركب ٢٢ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١ مستخدماً: ١- إثيل-(S)-٢-بيروليدين ميثان أمين ١-ethyl-(S)-٢-Pyrrolidinemethanamine بدلاً من فنيل إثيل أمين phenethylamine ، ينتج ٧٠٪ من الكل، مصدر MS m/e (ESI(+)) ٧٠٤.٣ $(M+H)^+$، قطع أيون سائدة major ion كبيرة m/e ٣٥٢.٦٥ $(M+2H/2)^+$.

مثال ٩



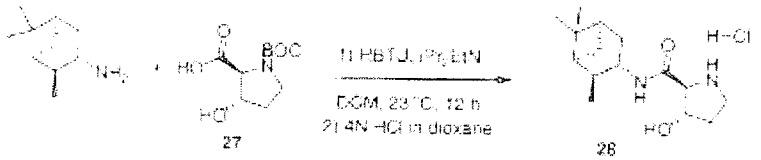
في وعاء مخروطي يدمج ٢٥ (يخلق تبعاً لخطوة مشـــروحة في المركب ١٢) (١٠٠ مجم)، ٤-(ثنائي مثيل أمينو كربونيـــــــــــــــــــل) حمـــض فنيـــل كربونيـــك -٤ (dimethylaminocarbonyl)phenylboronic acid (٧١ مجم)، Cs_2CO_3 (١٢٠ مجـــم)، KOAc (٢٠ مجم)، (١٠ جم) pd(dppf)cl$_2$، يومض المخـــروط بغـــاز أرجـــون argon gas ويـــضاف DMSO (٦ ملي لتر)، يسخن المادة لـــ ٦٠°م خلال ٣ ساعات. يضاف (٥ مجم) pd(dppf)cl$_2$ بعد ٢.٥ ساعة، يبرد الخليط ويضاف إلى DCM (٢٥ مل) و ١٪ Na_2SCNMO_2 (٧٥ مجـــم) يفصل الأخير ويستخلص الوسط المائي بـــ DCM ثلاث مرات بـــ ٢٥ مل. العضوي organic المدمج يشطف بماء (٢٥ مل) ومحلول ملح (٢٥ مل) ثم يجفف علـــى كبريتـــات الـــصوديوم Na_2SO_4.

مثال ١٠



26

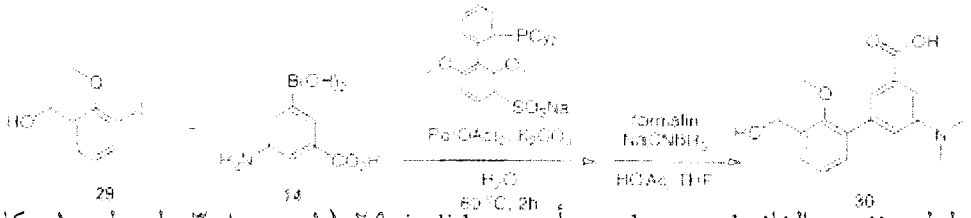
جزء A



يذاب ٢٧ L-Boc-٣- ترانس- هيدروكسي برولين Boc-L-٣-trans-hydroxyproline (٢٥٠ مجم، ١.٠٥٨ مليمول، ١ مكافئ) و (+) أيزوبينوكامفيل- أمين (+)-isopinocamphylamine (١٦٦ مجم، ١.٠٨ مليمول، ١ مكافئ) مع ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين diisopropylethylamine (٢٨٠ مجم، ٢.١٦ مليمول، ٢ مكافئ). في (٥ مل) DCM ويعالج بـــ HBTu (٤٩٢ مجم، ١.٣ مليمول، ١.٢ مكافئ). يقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة ثم يصب في ثنائي إثيـــــر diethylether (٤٠ مل) وماء (٢٠ مل). يشطف الطبقة

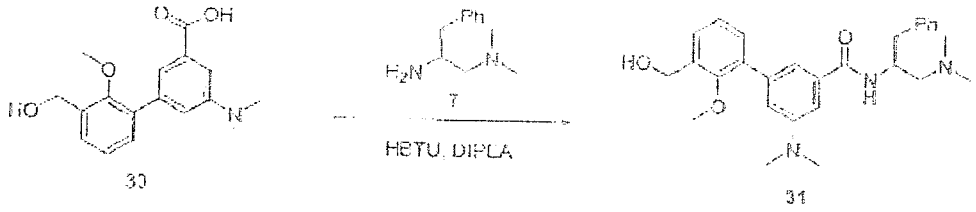
العضـــــوية organic بتسلسل بماء مضاف (٢٠ مل)، ٥٪ صوديوم ثاني كربونيت sodium bicarbonate، ١ مولار حمض هيدروكلوريد ، مشبع مائي كلوريد صوديوم aqueous sodium chloride تجفف على كبريتات الصوديوم Na_2SO_4 sodium sulfate، الزيت الناتج من التركيز يعاد في ثنائي إثيل إثير diethylether (٥ مل) وتقلب مع HCl في ديكوسان dioxane (٥ ملي لتر، N_2)، لمدة ٤ ساعات، يركز المحلول في الفراغ، يجفف ليعطي صلب أبيض (٨٠٪ ناتج).

جزء B

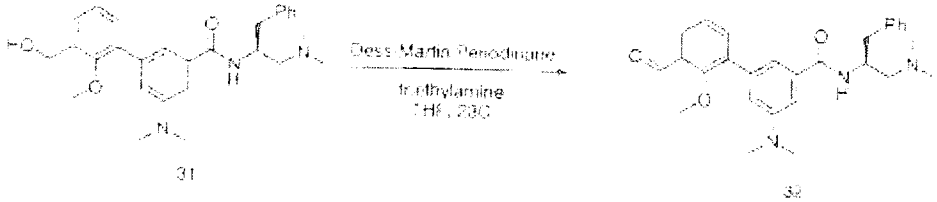


لمحلول منزوع الغاز degassed من أيوديد iodide ٢٩ (١ جم، ٣.٨ مليمول، ١ مكافئ) وحمض كربونيك boronic acid ٥ (١.٣٧ جم، ٧.٦ مليمول، ٢ مكافئ) في خليـط ماء / THF (٥: ١، ١٨ مل) ويضاف بدلايوم أسيتات (٢٢ مجم، ٠.٩ مليمول، ٠.٢٥ مكافئ)، بوتاسيوم كربونيت potassium carbonate (٢.٩ مجم، ١٥ مليمول، ٤ مكافئ) وأخيرا سالفيت sulfate برابط S-phos (١٠٠ مجم، ٠.١٩ مليمول، ٠.٥٠ مكافـــئ) Anderson, K. W; et., Angew. Chemie ٢٠٠٥, ٤٤, ٢٩٢٢ تحت جو أرجون argon ، الخليط النقي يسخن في ٦٥°م لمدة ساعتين، تقليب شديد يبرد الخليط في درجة حـــرارة الغرفة وتخفف بـــ THF (٣ مل) وحمض أسيتيك acetic acid (٣ مل)، يقلب الخليط يضاف محلـــول فورماميد (٢.٤ مل، ٣٠ مليمول، ٨ مكافئ) وصـــوديوم سيانو بروهيدريد sodium cyanoborohydride (٧١٠ مجم، ١١ مليمول، ٣ مكافئ)، بعد التقليب لمدة ١٥

دقيقة، يخفف الخليط بالماء (٥٠ مل) ويستخلص مرتين بـــ EtOAc (مرتين بـــ ٧٥ مل). يشطف الطبقات العضوية المدمجة بمشبع مائي كلوريد صوديوم aqueous sodium chloride (٣٠ مل) وتجفف على كبريتات الصوديوم Na_2SO_4 يركز في فراغ يوفر زيت أصفر فاتح لـــ ٣٠ ويستخدم في تفاعل تالي بدون تنقية، إضافية



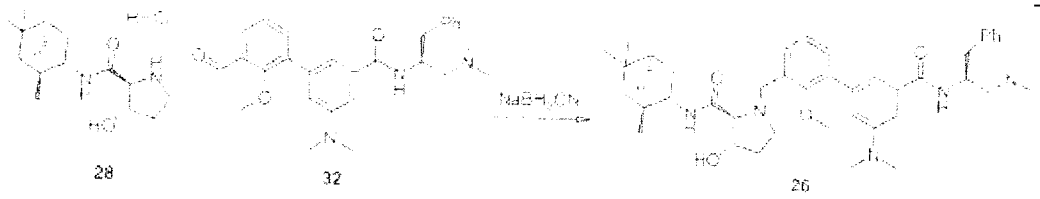
الزيت الأصفر ٣٠ مجم من الخطوة السابقة (٣.٨ مليمول، ١ مكافئ) مع ثنائي أمين diamine ٧ (٨.٠ مجم، ٤.٥ مليمول، ١.٢ مكافئ) وثنائي أيزوبروبيل اثيل أمين diisopropylethylamine (٢ مل، ١١ مليمول، ٣ مكافئ) تذاب في DCM (١٠ مل، وتعالج بـ HBTU (١.٧ جم، ٤.٥ مليمول، ١.٢ مكافئ) وتقلب في حرارة الغرفة لساعتين، المحلول الصافي يخلط بـ ٥٪ صوديوم ثاني كربونيت مائي sodium bicarbonate (٥٠ مل) ويستخلص مرتين بـ DCM (٥٠ مل). يشطف المستخلص العضوي المدمج بمحلول ملح (٢٥ مل). يجفف على كبريتات الصوديوم Na_2SO_4، ويركز في الفراغ، الخليط الخام crude ينقّى بكروماتوجرافي السيليكاجل silica gel chromatography (٠.٥٪ أمينو هيدروكسيد / ٣-١٠٪ ميثانول DCM / methanol) ليعطي رغوة foam بيضاء لـ ٣١ (٦١٠ مجم، ٣٥٪ لثلاث خطوط MS ((ESI(+)) m/e ٤٦٢.٤ $(M+H)^+$).



لمحلول كحول ٣١ DCM (٤ مل) (١٦٥ مجم، ٠.٣٥ مليمول، ١ مكافئ)، يضاف ثلاثي إثيل أمين triethylamine (٠.٣ مل، ٢.١ مليمول، ٦ مكافئ) يتبعه إضافة ديس- ماترين بيروديثان Dess-Martin periodinane (٢١٢ مجم، ٠.٥ مليمول، ١.٤ مكافئ) يقلب التفاعل لمدة ١.٥ ساعة في حرارة الغرفة ويخفف بـ DCM (٣٠ مل)، يشطف الخليط العضوي organic بتتالي بـ ٥٪ صوديوم- تيوسلفيت مائي aqueous sodium thiosulfate. ٥٪ صوديوم

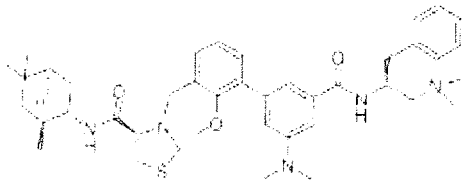
ثاني كربونيت sodium bicarbonate ، ماء، ومحلول ملحي (٢٥ مل لكل واحد) ويجفف على كبريتات الصوديوم Na_2SO_4. يركز في الفراغ، وينتج زيت لونه أصفر فاتح لـ ٣٢ يستخدم مباشرة في الخطوة التالية MS ((ESI(+)) m/e ٤٦٠.٤ $(M+H)^+$.

جزء C



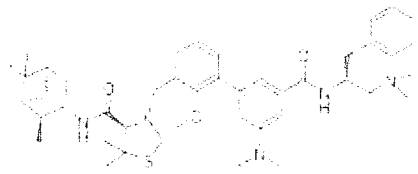
يذاب هيدروكلوريد أمين amine hydrochloride ٢٨ (٦٠ مجم، ٠.٢ مليمول، ٣ مكافئ) وألدهيد aldehyde ٣٢ (٣٠ مجم، ٠.٦٥ مليمول، ١ مكافئ) في ميثانول methanol (١.٢ مل) ويعالج بثلاثي إثيل أمين triethylamine (٢٠ مجم، ٠.٢ مل، ٣ مكافئ) وصوديوم ثلاثي أسيتوكسي بوروهيدريد sodium triacetoxyborohydride (٥٥ مجم، ٠.٢٦ مليمول، ٤ مكافئ)، وبعد التقليب ١٢ ساعة، ينقى الناتج باستخدام الوسط المعاكس في HPLC (MeCN/ ٠.١٪ حمض فورميك في ماء) ويتم التركيز بالتجفيف بالتجميد ليعطي ٢٦ كبودرة بيضاء (٤ مجم). MS (ESI(+)) m/e ٧١٠.٧ $(M+H)^+$.

مثال ١١



يخلق المركب ٣٠ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc-L-٤-ثيابرولين Boc-L-٤-thiaproline بدلا من BOC-L-٣- ترانس هيدروكسي برولين Boc-L-٣-trans-hydroxyproline. MS (ESI(+)) m/e ٧١٢.٥ $(M+H)^+$.

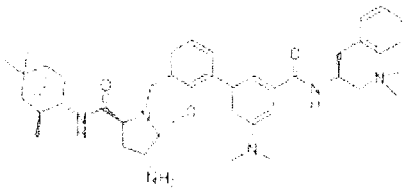
مثال ١٢



34

يخلق المركب ٣٤ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc- L-٣- ثنائي مثيل-٤- ثيوبرولين Boc-L-٣-dimethyl-٤-thiaproline بدلاً من BOC- ٣- ترانس- هيدروكسي برولين Boc-L-٣-trans-hydroxyproline. MS (ESI(+)) m/e ٧٤٠.٥ $(M+H)^+$.

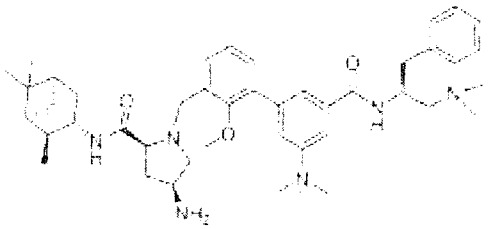
مثال ١٣:



35

يخلق المركب ٣٤ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc- L-٤- ترانس- فموك- أمينو برولين Boc-L-٣-dimethyl-٤-thiaproline في مكان Boc- ٣- ترانس- هيدروكسي برولين Boc-L-٣-trans-hydroxyproline، قبل التنقية النهائية. تنزع مجموعة الفموك بعلاجها بـ ١٥٪ بيريدين pyridine في ميثانول methanol ، يسلم محلول الميثانول methanol فوراً مباشرة لوسط- معاكس لـ HPLC MS (ESI(+)) m/e ٧٠٨.٥ $(M+H)^+$.

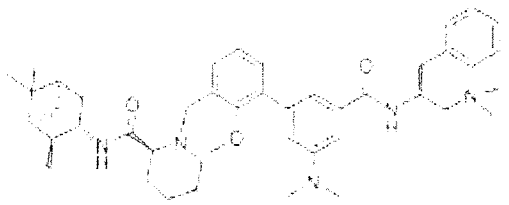
مثال ١٤:



36

يخلق المركب ٣٦ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc- L-٤- سيس- فموك- أمينو بروليين Boc-L-٤-cis-Fmoc-aminoproline بدلاً من (- ٣- ترانس- هيدروكسى بروليين Boc-L-٤-cis-Fmoc-aminproline)، (، قبل التنقية النهائية. تنزع مجموعة الفموك بعلاجها بـ ١٥٪ بيريدين pyridine فى ميثانول methanol ، يسلم محلول الميثانول methanol فوراً مباشرة لوسط- معاكس لـ HPLC MS (ESI(+)) m/e ٧٠٨.٥ $(M+H)^+$.

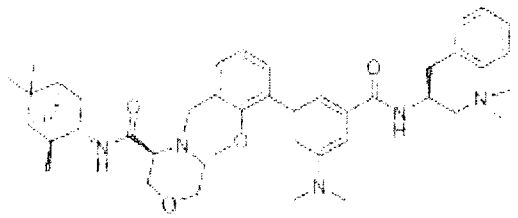
مثال ١٥:



37

يخلق المركب ٣٧ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc- L- حمض بيكوليك Boc-L-pipecolic acid بدلاً من (Boc- ٣- ترانس- هيدروكسى بروليين Boc-L-٣- (trans-hydroxyprolin MS (ESI(+)) m/e ٧٠٨.٥ $(M+H)^+$.

مثال ١٦:



38

يخلق المركب ٣٧ تبعاً لخطوات مذكورة في مثال ١٠ مستخدماً: Boc- S- مورفولين حمض كربوكسيلك Boc-S-٢-morphlonecarboxylic acid بدلاً من (Boc- ٣- ترانس- هيدروكسى بروليين Boc-L-٣-trans-hydroxyproline) MS (ESI(+)) m/e ٧١٠.٥ $(M+H)^+$.

مثال ١٧

تتمثل المعلومات التحليلية لقدرة BCL-٢ على الجذب والأرتباط بالأسفل لعدة مركبات بالأختراع لاحظ أن [*****] يشير إلى أن KI أقل من < أو ميكرو مولر، يشير [****] أن

KI هى من أو-٣ و ميكرومولر. تشير [**] إلى KI بين ٠,٣ - ٥٠ ميكرومولر، تشير (*) إلى KI أكبر من ٥٠ ميكرومولر.

المركب	Bcl Ki
١	***
١٣	*
١٨	**
٢٣	****
٢٤	*
٢٦	****
٣٣	****
٣٤	****
٣٥	****
٣٦	****
٣٧	*
٣٨	**

تأسيس المرجع دمج

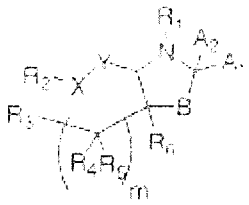
لكل البراءات الأمريكية US ومنشورات طلب البراءة الامريكية US ومنشوربراءة PCT المصممة لـــ US والتى تورد هنا بتأسيسها / دمجها بهذا المرجع.

مكافأت / مساويات

يتعرف ذوي الخبرة فى هذا المجال، أو سيستطيعوا باستخدام معين على أكثر من تجارب العلمية الروتينية وتذكر هنا عدة مكافئات لتجسيمات معينة فى الأختراع. ويقصد بهذه المكافاءات شمولها على عناصر الحماية التالية.

عناصر الحماية

١ ١- مركب ممثل بالصيغة ١:



١

٢ أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt منه؛

٣ Y عبارة عن -C(R١٠)٢-، -(C=O)-، أو -(C=S)- ، -N(R١٠)-،

٤ X عبارة عن -N(R١٠)-، أو رابطة؛

٥ m عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

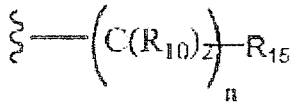
٦ كل من A١ و A٢ كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل

٧ alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ،

٨ سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلـــط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، -

٩ C(O)N(R١٠)٢، -C(O)R١٠-، -CO٢R١٠-، -S(O)٢N(R١٠)٢-، S(O)R١٠، -S(O)٢OR١٠، -

١٠ S(O)٢R١٠؛ أو لها الصيغة ١a:



1a

١١

١٢ حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ١a:

١٣ n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

١٤ R_{10} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ،

١٥ سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-NR(R_{10})_2$،

١٦ $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، أو $-CO_2R_{10}$ أو $-C(O)N(R_{10})_2$؛ أو يمثل حلقة

١٧ حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون، من حلقة واحدة، اثنين

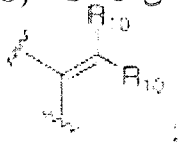
١٨ أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

١٩ أو A_1 و A_2 يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛ أو A_1 و A_2 يؤخذا معاً مع كربون والتي تتصل بها

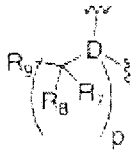
٢٠ لتكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي

٢١ فيها كل على حدة S، O أو N؛

٢٢ B عبارة عن O، S، $-(C=O)-$، $-(C=S)-$ أو ،



٢٣ أو لها الصيغة Ib:



Ib

٢٤ حيث

٢٥ D عبارة عن N أو CR_{10}؛

٢٦ p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

٢٧ كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ،

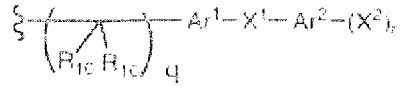
٢٨ ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl

٢٩ ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو

$R_{٧}$ و $R_{٨}$ يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو $R_{٧}$ و $R_{٨}$ يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

$R_{٤}$ عبارة عن هيدروجين، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{١٠}$، - $-N(R_{١٠})_{٢}$، $-SR_{١٠}$، $-N(R_{١٠})CO_{٢}R_{١٠}$- ، $-N(R_{١٠})C(O)N(R_{١٠})_{٢}$- ، $-CO_{٢}R_{١٠}$، $-OCO_{٢}R_{١٠}$ - ، $-C(O)N(R_{١٠})_{٢}$، $OC(O)N(R_{١٠})_{٢}$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

$R_{١}$ لها الصيغة ١c:



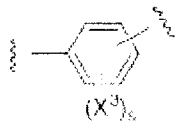
1c

حيث

q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

$Ar^{١}$ عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية ring atoms كل على حدة يمثل S، O أو N؛ أو $Ar^{١}$ تكون ممثلة بواسطة الصيغة ١d:



1d

حيث

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ، $-OR_{10}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{10})$، $-C(O)R_{10}$، $-CO_2R_{10}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10})$، $-SR_{10}$، $S(O)R_{10}$، $-S(O)_2OR_{10}$، $-S(O)_2R_{10}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{10})$؛ أو لها الصيغة a1:

Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة حلقية؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، -S-، $-(NR_{10})-$، أو -O-؛

R_2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غير متفرع أو الكينيل alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ أو لها الصيغة a1:

R_3 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-CO_2R_{10}$، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

كل من R_4، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل

٦٩ مخلـــط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصـيغة a١؛ أو أي اثنين مثـلاً من

٧٠ R١٠ المؤخـــوذ معاً لتكـوين ٣-٨ أضـلاع حلقية؛ أو R٤ و R٥ يوخـــذا معاً لتكوين ٣-٨

٧١ أضلاع حلقية؛

٧٢ R٤ عبارة عن هيدروجين أو الكيل alkyl ؛

٧٣ R١٠ كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجيـــن hydrogen ، الكيل alkyl ، ألكينيل

٧٤ alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل

٧٥ حلقي cycloalkenyls ، ثانـــي الكيل حلقـــي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلـــط heterocyclyl

٧٦ ، أريل مخلـــط heteroaryl ، أو -[C(R١٠٢)(R١٠٣)]t-R١٠٤؛

٧٧ حيث

٧٨ t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٧٩ كل من R١٠٢ و R١٠٣ كل على حـــدة لكل تواجـــد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيـــل

٨٠ aralkyl ، ألكيل حلقي bicycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيـــل سيكليل مخلط

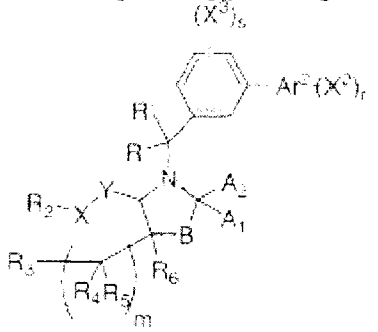
٨١ heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

٨٢ R١٠٤ كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط

٨٣ heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكســـي alkoxy ، أمينـــو amino

٨٤ ، أميدو، أو كربوكسيل carboxyl.

١ ٢- مركب العنصر ١، فيه المركب يكون به التركيب ٢:



٢ Y عبارة عن -C(R١٠)٢-، -(C=O)-، أو -(C=S)-؛

٣ X عبارة عن -N(R١٠)-،

٤ m عبارة عن صفر، ١، ٢، أو ٣؛

٥ r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

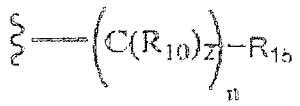
٦ s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤؛

٧ كل على حدة A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل

٨ aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل

٩ مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، -C(O)N(R١٠)٢، -C(O)R١٠-، -CO٢R١٠-، -

١٠ -S(O)٢N(R١٠)٢، S(O)R١٠، S(O)٢OR١٠، -S(O)٢R١٠-؛ أو لها الصيغة ٢a:



2a

١١

١٢ حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ٢a:

١٣ n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

١٤ R_{15} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل

١٥ مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، -OR١٠، -SR١٠، -

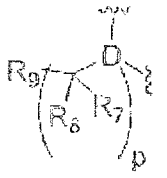
١٦ -N(R١٠)CO٢R١٠-، -N(R١٠)C(O)N(R١٠)٢-، أو –CO٢R١٠ أو –C(O)N(R١٠)٢؛ أو يمثل حلقة

١٧ حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون، من حلقة واحدة، اثنين

١٨ أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

١٩ أو A_1 و A_2 يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛

٢٠ B عبارة عن -(C=O)-، -(C=S)- أو O، S؛ أو لها الصيغة ٢b:



2b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{10}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل aryl مخلط؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$-، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$-، $-CO_2R_{10}$، OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$-، $-C(O)N(R_{10})_2$-، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة monocyclic aryl أو ثنائية الحلقة bicyclic aryl مع ٦-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة monocyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة bicyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية ring atoms ؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة يمثل S، O أو N؛

X^2 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أرالكيل

٤٠ aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلـــط heteroaryl ، هيدروكسيل

٤١ hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ، -OR_{11}، -

٤٢ $C(O)N(R_{10})(R_{10})$، $-C(O)R_{10}$، $-CO_2R_{10}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$، SR_{11}، $-S(O)R_{11}$، -

٤٣ $S(O)_2OR_{11}$، $-S(O)_2R_{10}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{10})$؛ أو لها الصيغة ٢a:

٤٤ كل من R_4، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl

٤٥ أو الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl

٤٦ ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل مخلط

٤٧ heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة ٢a؛ أو أي اثنين مثلا من R_{10} المؤخوذ

٤٨ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_5 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

٤٩ X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، OR_{11}- أو هاليد

٥٠ halide ؛ أو لها الصيغة ٢a؛

٥١ كل من R و R' كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ؛

٥٢ R_4 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو ألكيل alkyl ؛

٥٣ R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، الكاينـيل alkynyl

٥٤ ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني

٥٥ ألكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl أو

٥٦ $-[C(R_{12})(R_{13})]_tR_{14}$؛ حيث

٥٧ t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

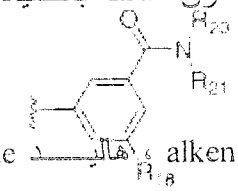
٥٨ كل من R_{12} و R_{13} كل علـــى حدة لكل تواجـــد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيـــل

٥٩ aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيـــل سيكليل مخلط

٦٠ heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{20} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميـــدو ، أو كربوكسيل carboxyl.

٣- مركب العنصر ٢، وفيه $Ar^2(X^2)_r$ تكون متمثلة بالصيغة ٣:



حيث

R_{18} عبارة عن ألكيل alkyl ، الكينيل alkenyl ، هاليـــد halide ، نيترو nitro أو أمينو amino ؛

٤

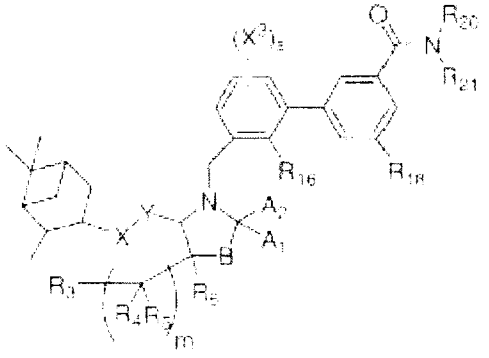
كل من R_{20} و R_{21} كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أرالكيل aralkyl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، ألكوكســـي alkoxy ، أو $-[C(R_{22})(R_{23})]_tR_{24}$؛

t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{22} و R_{23} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلـــط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{24} كل على حدة لكل تواجد هيدروجيـــن hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيـــل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو ، أو كربوكســـيل carboxyl.

١ ٤- مركب العنصر ١، وفيه المركب به الصيغة ٤



حيث

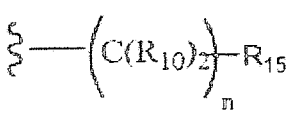
Y عبارة عن -C(R١٠)٢-، -(C=O)-، أو -(C=S)-؛

X عبارة عن -N(R١٠)-،

m عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤

s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣

كل على حدة A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، -C(O)N(R١٠)٢، -C(O)R١٠، -CO٢R١٠، -S(O)٢N(R١٠)٢، S(O)R١٠، -S(O)٢OR١٠، -S(O)٢R١٠؛ أو لها الصيغة 4a:



4a

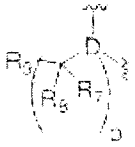
حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من 4a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

R_{15} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، -OR١٠، -SR١٠، -NR(R١٠)٢، -N(R١٠)CO٢R١٠، -N(R١٠)C(O)N(R١٠)٢، أو –CO٢R١٠ أو -C(O)N(R١٠)٢؛ أو يمثل حلقة حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atom، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_1 و A_2 يؤخذاً معاً لتكوين O= أو S=؛

B عبارة عن -(C=O)-، -(C=S)- أو O، S؛ أو لها الصيغة 4b:



4b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{0}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، أو ٣،

كل من R_{7} و R_{8} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو

R_{7} و R_{8} يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_{7} و R_{8} يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع حلقية؛

R_{9} عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$-، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$-، $-CO_2R_{10}$، $-OCO_2R_{10}$، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

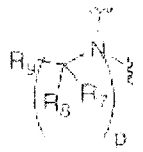
R_{9} عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛

كل من R_{12} و R_{13} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{14} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو، أو كربوكسيل carboxyl.

١ ٥- مركب العنصر ٤، حيث فيه Y عبارة عن (C=O)- و X عبارة عن -NH-.

١ ٦- مركب العنصر ٤، حيث فيه B لها الصيغة 6a أو 6b:



٢ حيث

6a

٣ p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛ 6b

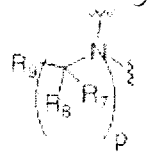
٤ كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

٥ R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$،

٦ $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ أو ؛

١ ٧- مركب العنصر ٤، حيث فيه B عبارة عن S.

١ ٨- مركب العنصر ٤، حيث فيه A_1 و A_2 يؤخذا معاً لتكوين O= و B لها الصيغة ٨:



٢

8

٣ حيث

٤ p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

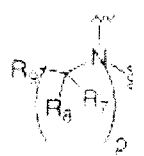
٥ كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين أو الكيل alkyl ؛ و

٦ R_9 عبارة عن هيدروجين، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، -

٧ $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، $N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، أو ؛

١ ٩- مركب العنصر ٤، حيث فيه A_1 و A_2 كل كل منها يكون هيدروجين؛ و B لها الصيغة

٢ ٨:



حيث

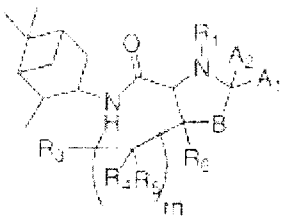
p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$ ، $-N(R_{10})_2$ ، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ، -

$-OC(O)N(R_{10})_2$ ؛ أو $-OCO_2R_{10}$ ، $N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$

١٠- مركب ممثل بالصيغة ١٠:



10

أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts منه؛

حيث

m تمثل كل على حدة لكل تواجد صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

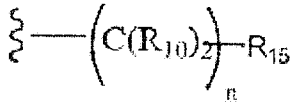
كل من A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل

alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل

مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ،

$-C(O)N(R_{10})_2$ ، $-C(O)R_{10}$- ، $-CO_2R_{10}$- ، $-S(O)_2N(R_{10})_2$- ، $S(O)R_{10}$ ، $-S(O)_2OR_{10}$ -

$S(O)_2R_{10}$؛ أو لها الصيغة ١٠a:



10a

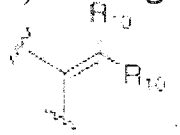
حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من ١٠a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛ و

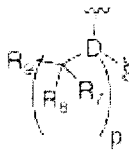
R_{10} عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، -OR_{10} ، -SR_{10} ، -$NR(R_{10})_2$ ، -$N(R_{10})CO_2R_{10}$ ، -$N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ، أو $-CO_2R_{10}$ أو $-C(O)N(R_{10})_2$؛ أو يمثل حلقة حلقيـــة متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_1 و A_2 يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛ أو A_1 و A_2 يؤخذا معاً مع كربون والتي تتصل بها لتكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي فيها كل على حدة S، O أو N؛

B عبارة عن O، S، -(C=O)-، -(C=S)- أو ،



أو لها الصيغة b١٠:



10b

حيث

D عبارة عن N أو CR_{10}؛

p عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقـــي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، ألكينيل مخلط cycloalkenyl ، أو أريل مخلط heteroaryl ؛ أو

٣٠ R_7 و R_8 يؤخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_9 و R_{10} يؤخذا معاً لتكوين ٤-٨ أضلاع

٣١ حلقية؛

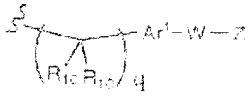
٣٢ R_4 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ،

٣٣ $-OR_{11}$، $-SR_{11}$، $-N(R_{11})_2$، $-N(R_{11})CO_2R_{11}$-، $-N(R_{11})C(O)N(R_{11})_2$-، $-CO_2R_{11}$، $-OCO_2R_{11}$،

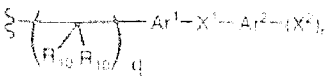
٣٤ $-OC(O)N(R_{11})_2$، $-C(O)N(R_{11})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، أو أسيل ثيو

٣٥ acylthio ؛

٣٦ R_1 لها الصيغة ١٠c أو ١٠d



10c



10d

٣٧

٣٨ حيث

٣٩ q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٤٠ r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٤١ W عبارة عن رابطة؛ أو شق الكيل ثنائي alkyl diradical ، شق الكينيل ثنائي، أو شق الكاينيل

٤٢ ثنائي alkenyl diradical ؛

٤٣ Z عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-SR_{11}$، $-S(O)_2OR_{11}$، $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$-، $-S(O)R_{11}$، -

٤٤ $-N(R_{11})(R_{11})$-، $-C(O)R_{11}$-، $-CO_2R_{11}$، $-C(O)N(R_{11})(R_{11})$، $-C(S)N(R_{11})(R_{11})$، سيكليل

٤٥ مخلط heterocyclyl $-CH_2C(O)$، $-NR_{11}C(O)R_{11}$، $-NR_{11}CO_2R_{11}$-، $-OC(O)N(R_{11})(R_{11})$ -

٤٦ $C(=NR_{11})N(R_{11})(R_{11})$، $-C(=NR_{11})R_{11}$، هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl، أريل أحادي

٤٧ الحلقة monocyclic aryl ، أريل ثنائي الحلقة bicyclic aryl ، أو سيكليل مخلط heterocyclyl

٤٨ ؛

٤٩ Ar^1 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة

٥٠ حلقية ring atoms ؛ أو أريل مغلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

٥١ monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة

٥٢ يمثل S، O أو N؛ أو Ar^1 تكون ممثلة بواسطة الصيغة e١٠:

IIIe

٥٣ حيث

٥٤ s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

٥٥ كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl

٥٦ ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط

٥٧ heterocyclyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ،

٥٨ هيدروكسيل hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide

٥٩ ، $-OR_{10}$، $-C(O)N(R_{10})(R_{10})$، $-C(O)R_{10}$، $-CO_2R_{10}$، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10})$، $-SR_{10}$ -

٦٠ $S(O)R_{10}$، $-S(O)_2OR_{10}$، $-S(O)_2R_{10}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{10})$؛ أو

٦١ لهـا الصيغة a١٠:

٦٢ Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة

٦٣ حلقية ring atoms ؛ أو أريل مغلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

٦٤ monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة

٦٥ يمثل S، O أو N؛

٦٦ X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، -S-، $-(NR_{10})-$، أو -O-؛

٦٧ R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غيـــر متفرع أو الكينيل
٦٨ alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلـــط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقـــي
٦٩ di-cycloalkyl ؛ أو لها الصيغة a١٠:

٧٠ R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلـط heteroaryl
٧١ ، $-OR_{10}$-، $-SR_{10}$-، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$-، $N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-CO_2R_{10}$،
٧٢ OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$-، هاليد halide ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ،
٧٣ أو أسيل ثيو acylthio ؛

٧٤ كل من R_4، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل أو
٧٥ الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقـي cycloalkyl
٧٦ ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل مخلط
٧٧ heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة a١٠؛ أو أي اثنين مثلا من R_{10}
٧٨ المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_5 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛

٧٩ R_9 عبارة عن هيدروجين أو الكيل alkyl؛

٨٠ R_{11} كل على حدة لكل تواجـد عبارة عن هيدروجيـــن hydrogen ، الكيل alkyl، ألكينيل
٨١ alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل
٨٢ حلقي cycloalkenyls ، ثاني الكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلـط heterocyclyl ، أريل
٨٣ مخلط heteroaryl ، أو $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$؛

٨٤ حيث

٨٥ t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٨٦ كل من $R_{١٢}$ و $R_{١٣}$ كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل

٨٧ حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلـــط heterocyclylalkyl

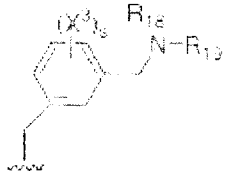
٨٨ ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

٨٩ $R_{١٤}$ كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل، أريل aryl ، أريل مخلط

٩٠ heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ،

٩١ أميدو، أو كربوكســـيل carboxyl.

٩٢ ١١- مركب العنصر ١٠، حيث $R_{١}$ لها الصيغة ١١:



11

٩٣

٩٤ حيث

٩٥ s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤؛

٩٦ كل من X^{-} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H أو هاليد halide ؛

٩٧ كل من $R_{١٨}$ و $R_{١٩}$ كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl، ألكينيل

٩٨ alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل

٩٩ حلقي cycloalkenyls ، ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلــط heterocyclyl ، أريل

١٠٠ مخلط heteroaryl ، أو

١٠١ $-[C(R_{١٢})(R_{١٣})]_{t}R_{١٤}$؛ حيث

١٠٢ t كل على حدة لكل تواجد عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

كل من R_{10} و R_{10} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و

R_{11} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل، أريل aryl ، أريل مخلط heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino ، أميدو، أو كربوكسيل carboxyl.

١٢- مركب العنصر ١٠، حيث فيه B لها الصيغة ١٢a أو ١٢b:

12a

12b

حيث

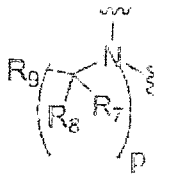
p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$ ، $-N(R_{10})_2$ ، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ، -

$-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ، $-OCO_2R_{10}$ ، أو $-OC(O)N(R_{10})_2$؛

١٣- مركب العنصر ١٠، حيث فيه A_1 و A_2 يؤخذا معاً لتكوين O= و B لها الصيغة ١٣:



13

٢

٣ حيث

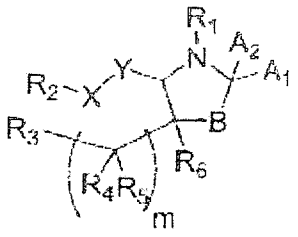
٤ p عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

٥ كل من R_7 و R_8 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل alkyl ؛ و

٦ R_9 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، $-OR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، -

٧ $N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$، $-OCO_2R_{10}$، أو $-OC(O)N(R_{10})_2$؛

١ ١٤- مركب ممثل بالصيغة ١٤:



14

٢

٣ أو ملح مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salts منه؛

٤ حيث

٥ Y عبارة عن $-C(R_{10})_2-$، $-(C=O)-$، $-(C=S)-$، أو $-C(=NR_{10})-$؛

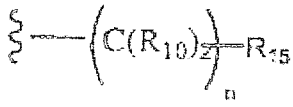
٦ X عبارة عن $-N(R_{10})-$، أو رابطة؛

٧ m تمثل كل على حدة لكل تواجد صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛

كل من A_1 و A_2 كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ،

-، -$S(O)_2OR_1$ ، $S(O)R_1$ ، -$S(O)_2N(R_1)_2$- ، -CO_2R_1- ، -$C(O)R_1$- ، -$C(O)N(R_1)_2$ ، -

$S(O)_2R_1$؛ أو لها الصيغة 14a:



14a

حيث كل على حدة بالنسبة لكل تواجد من 14a:

n عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦؛ و

R_1 عبارة عن أريل aryl ، الكيل حلقي cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ،

سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، -OR_1 ، -SR_1 ، -$NR(R_1)_2$ ، -

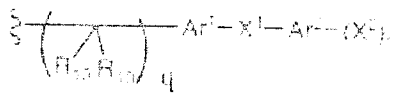
-$N(R_1)C(O)N(R_1)_2$- ، -$N(R_1)CO_2R_1$ ، أو $-CO_2R_1$ أو $-C(O)N(R_1)_2$؛ أو يمثل حلقة حلقية متعددة polycyclic ring تحتوي على ٨-١٤ ذرة كربون carbon atom ، من حلقة واحدة، اثنين أو ثلاثة ذرات كل على حدة S، O أو N؛

أو A_1 و A_2 يؤخذا معا لتكوين O= أو S=؛ أو A_1 و A_2 يؤخذا معاً مع كربون والتي تتصل بها لتكوين سيكليل مخلط heterocyclyl به ٥ إلى ٨ أضلاع، من حلقة واحدة أو اثنين ذرات والتي فيها كل على حدة S، O أو N؛

B عبارة عن -$(C(R)_2X)$-، ($XC(R)_2$)، أو -$(C(R)_2)_2$-؛

R كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، أرالكيل aralkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ أو له الصيغة 14a؛

٢٨ R_1 له الصيغة ١٤b:



14b

٢٩

٣٠ حيث

٣١ q عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

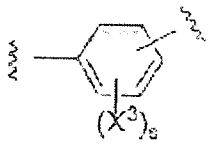
٣٢ r عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٣٣ Ar^1 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة

٣٤ حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

٣٥ monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة

٣٦ يمثل S، O أو N؛ أو Ar^1 تكون ممثلة بواسطة الصيغة ١٤e:



14c

٣٧

٣٨ حيث

٣٩ s عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، أو ٤؛

٤٠ كل من X^2 و X^3 كل على حدة لكل تواجد عبارة عن H، ألكيل alkyl ، ألكينيل alkenyl ،

٤١ ألكاينيل alkynyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ،

٤٢ أرالكيل aralkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أرالكيل مخلط heteroaryl ، هيدروكسيل

٤٣ hydroxyl ، أسيلوكسي acyloxy ، نيتريل nitrile ، نيترو nitro ، هاليد halide ، $-OR_{10}$ ،

٤٤ $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ ، $-C(O)R_{11}$ ، $-CO_2R_{11}$ ، $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ ، SR_{11} ، $-S(O)R_{11}$ ،

٤٥ $S(O)_2OR_{10}$، $-S(O)_2R_{10}$، $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{10})$، أو $-C(=NR_{10})(R_{10})$؛ أو لها الصيغة

٤٦ ١٤a:

٤٧ Ar^2 عبارة عن أريل أحادية الحلقة bicyclic aryl أو ثنائية الحلقة monocyclic مع ٦-١٤ ذرة

٤٨ حلقية ring atoms ؛ أو أريل مخلط أحادية الحلقة bicyclic heteroaryl أو ثنائية الحلقة

٤٩ monocyclic مع ٥-١٤ ذرة حلقية؛ والتي بها واحد، اثنين أو ثلاث ذرات حلقية كل على حدة

٥٠ يمثل S، O أو N؛

٥١ X^1 عبارة عن رابطة، $-C(R_{10})-$، $-S-$، $-(NR_{10})-$، أو $-O-$؛

٥٢ R_2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl متفرع أو غير متفرع أو الكينيل

٥٣ alkenyl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أو ثاني ألكيل حلقي؛ أو

٥٤ لها الصيغة 14a:

٥٥ R_3 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، أريل مخلط

٥٦ heteroaryl ، $-OR_{10}$، $-SR_{10}$، $-N(R_{10})_2$، $-N(R_{10})CO_2R_{10}$، $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ،

٥٧ CO_2R_{10}، OCO_2R_{10}، $-OC(O)N(R_{10})_2$، $-C(O)N(R_{10})_2$، هاليد halide ، نيتريل nitrile ،

٥٨ نيترو nitro ، أو أسيل ثيو acylthio ؛

٥٩ كل من R_4، R_5 و R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، ألكيل أو

٦٠ الكينيل alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي

٦١ cycloalkyl ، ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، أو ثاني ألكيل حلقي di-cycloalkyl ؛ سيكليل

٦٢ مخلط heterocyclyl أو أريل مخلط heteroaryl أو لها الصيغة 14a؛ أو أي اثنين مثلاً

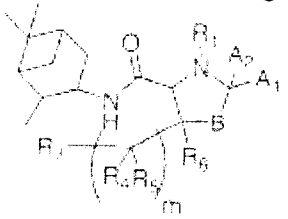
٦٣ من R_{10} المؤخوذ معاً لتكوين ٣-٨ أضلاع حلقية؛ أو R_4 و R_5 يوخذا معاً لتكوين ٣-٨

٦٤ أضلاع حلقية؛

٦٥ R_6 عبارة عن هيدروجين أو الكيل alkyl ؛

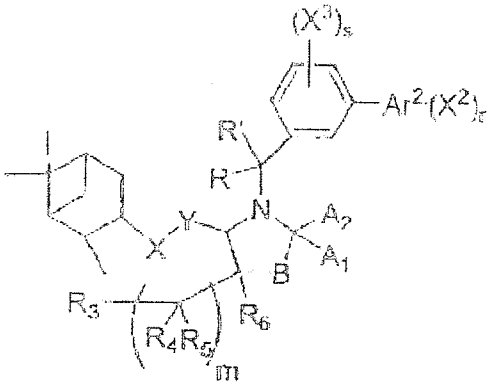
٦٦ R_{10} كل على حدة لكل تواجد عبارة عن هيدروجين hydrogen ، الكيل alkyl ، ألكينيل
٦٧ alkenyl ، ألكاينيل alkynyl ، أرالكيل aralkyl ، أريل aryl ، ألكيل حلقي cycloalkyl ،
٦٨ ألكينيل حلقي cycloalkenyls ، ثاني الكيل حلقي di-cycloalkyl ، سيكليل مخلط
٦٩ heterocyclyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو $-[C(R_{11})(R_{12})]_t-R_{13}$ ؛
٧٠ حيث
٧١ t عبارة عن صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛
٧٢ كل من R_{12} و R_{13} كل على حدة لكل تواجد H، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl
٧٣ ، ألكيل حلقي cycloalkyl ، سيكليل مخلط heterocyclyl ، الكيل سيكليل مخلط
٧٤ heterocyclylalkyl ، أريل مخلط heteroaryl ، أو أرالكيل مخلط heteroaryl ؛ و
٧٥ R_{13} كل على حدة لكل تواجد هيدروجين hydrogen ، ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل مخلط
٧٦ heteroaryl ، ألكيل سيكليل مخلط heterocyclylalkyl ، ألكوكسي alkoxy ، أمينو amino
٧٧ ، أميدو، أو كربوكسيل carboxyl.

١ ١٥- مركب العنصر ١٤، حيث فيه المركب له الصيغة ١٥:



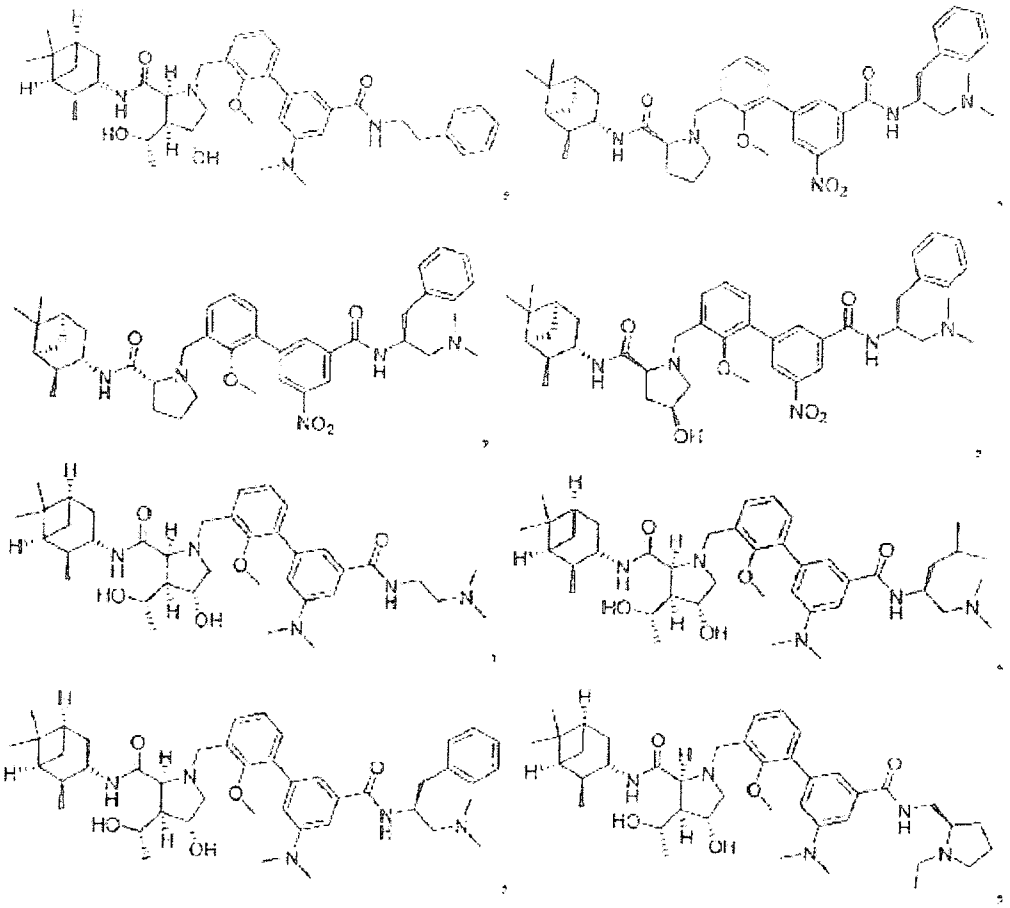
15

١ ١٦- مركب العنصر ١٤، حيث فيه المركب له الصيغة ١٦:

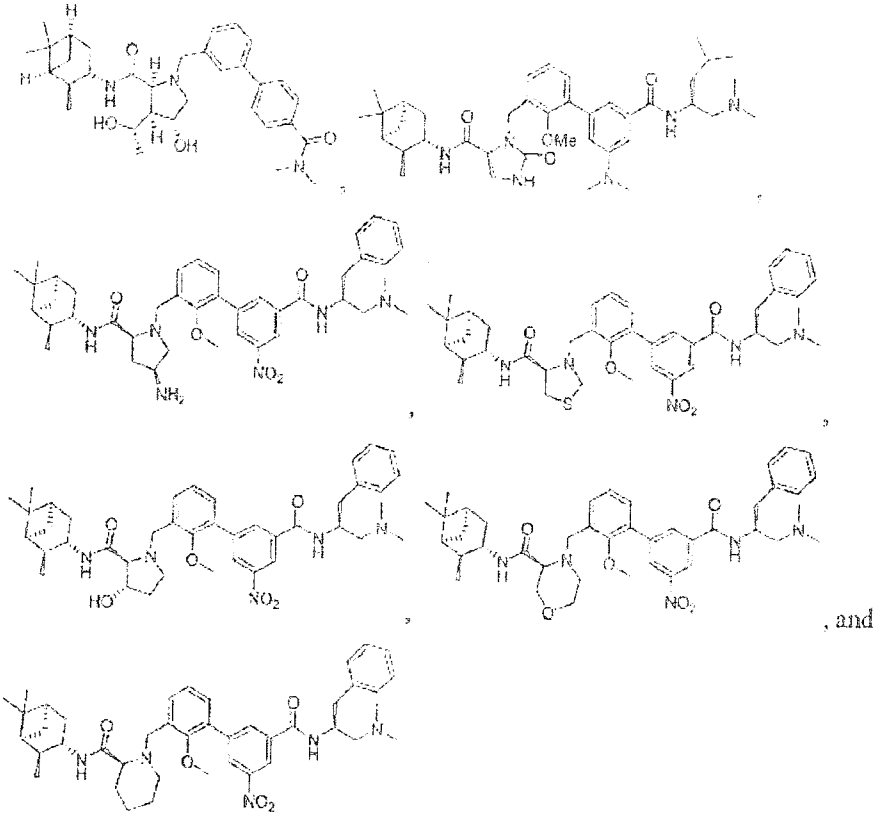


16

١ ١٧- مركب مختار من المجموعة المكونة من:



٢



, and

١ ١٨- تركيب صيدلي يتضمن على مركب وفقا لعنصر الحماية ١، ١٠، ١٤ أو ١٧؛ و سواغ

٢ واحد على الأقل مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable.

١ ١٩-استخدام مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١ ، ١٠ ، ١٤ و١٧ في صناعة دواء لعلاج

٢ السرطان treating cancer.

١ ٢٠- استخدام مركب حسب عناصر الحماية ١، ١٠ ، ١٤ و ١٧ ومركب ثاني في صناعة دواء

٢ لعلاج السرطان treating cancer ، حيث أن المركب الثاني عبارة عن مادة علاج كيماوي.