الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الإختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لائحته التنفيذية.
يقرر منح :

كويبكس بيوفارما إنك
Qpex Biopharma, Inc.

براءة اختراع رقم : SA 12588

بتاريخ : 1444/08/08 هـ
الموافق : 2023/02/28 م

عن الإختراع المسمى :

مشتقات حمض بورونيك واستخداماتها العلاجية

BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 12588 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1444/08/08 هـ
الموافق: 2023/02/28 م

[21] رقم الطلب: 518400742
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1440/04/18 هـ
الموافق: 2018/12/25 م
[30] بيانات الأسبقية:
62/357.165 US 2016/06/30 م
[72] اسم المخترع: هيكير سكوت، ريدى راجا كيه، جلينكا توماسز، رودنى اولجا
[73] مالك البراءة: كويبكس بيوفارما إنك
عنوانه: 3013 سينس بارك ار دى، 1 اس تى فلور، سان ديجو، كاليفورنيا 92121، الولايات المتحدة الامريكية
جنسيته: امريكية
[74] الوكيل: شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2017/039787
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2017/06/28 م
[87] رقم النشر الدولي: WO 2018/005662
تاريخ النشر الدولي: 2018/01/04 م
[51] التصنيف الدولي(IPC®):
A61K 031/069, C07F 5/002
[56] المراجع:
WO 2010130708, WO 2014089365

الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: مشتقات حمض بورونيك واستخداماتها العلاجية

BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي هنا بتركيبات من مركبات مضادة للميكروبات antimicrobial compounds، تركيبات صيدلانية، طريقة لاستخدامها وتحضيرها. تتعلق بعض التجسيدات بمشتقات حمض بورونيك boronic acid واستخدامها على هيئة عوامل علاجية، على سبيل المثال، مثبطات β-لاكتاماز β-lactamase inhibitors (BLIs).

عدد عناصر الحماية (20)

مشتقات حمض بورونيك واستخداماتها العلاجية

BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الطلب الحالي بمجالات الكيمياء والدواء. بتحديد أكثر، يتعلق الطلب الحالي بمركبات مضادة للميكروبات antimicrobial compounds من حمض بورونيك boronic acid، وتركيبات، وتحضيرها، واستخدامها على هيئة عوامل علاجية.

يتعلق الطلب الدولي رقم: 2014089365 بمركبات وتركيبات تعدل نشاط بيتا-لاكتامازات beta-lactamases. يكشف الطلب الدولي رقم: 2010130708 عن أحماض α-أمينو بورونيك α-aminoboronic acids ومشتقاتها التي تعمل كمثبطات لبيتا-لاكتامازات، والتركيبات الصيدلانية التي تشتمل على أحماض α-أمينو بورونيك. في بعض التجسيدات، تكون المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة هي مثبطات بيتا-لاكتاماز. في تجسيدات معينة، تكون المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة مفيدة في معالجة إصابات بكتيرية bacterial infections، تتضمن تلك الناتجة بواسطة فصيلة الأمعائيات المقاومة resistant enterobacteriaceae لعامل مضاد للبكتريا بيتا لاكتام beta-lactam antibacterial agent.

كانت المضادات الحيوية Antibiotics أدوات فعالة في علاج الأمراض المعدية infectious diseases خلال نصف القرن الماضي. من خلال تطوير العلاج بالمضادات الحيوية حتى أواخر عام 1980 أصبح هناك سيطرة شبه كاملة على العدوى البكتيرية في البلدان المتقدمة. ومع ذلك، استجابة لضغط استخدام المضادات الحيوية، أصبحت آليات المقاومة المتعددة واسعة النطاق وتهدد الفائدة السريرية للعلاج المضاد للبكتيريا anti-bacterial therapy. كانت الزيادة في السلالات المقاومة للمضادات الحيوية شائعة بشكل خاص في المستشفيات ومراكز الرعاية الرئيسية. وتشتمل عواقب الزيادة في السلالات المقاومة resistant strains على ارتفاع معدل المرض والوفيات، والعلاج في المستشفى لفترة أطول، وزيادة تكاليف العلاج.

تطورت البكتيريا المختلفة إنزيمات enzymes تعطيل β-لاكتام β-lactam، وهي، β- لاكتامازات β-lactamases، التي تتعارض مع فعالية المضادات الحيوية β-لاكتام المختلفة. يمكن تجميع β-لاكتامازات في 4 فئات بناءً على متواليات الحمض الأميني amino acid، وهي فئات Ambler A،

B، C، وD. تشتمل الإنزيمات في الفئات A وC وD على β-لاكتامازات سيرين serine β- lactamases بالموقع النشط، وتعتمد إنزيمات الفئة B، التي يتم مواجهتها بشكل أقل في كثير من الأحيان، على الزنك zinc (Zn). تحفز هذه الانزيمات التدهور الكيميائي chemical degradation للمضادات الحيوية β-لاكتام، مما يجعلها غير فعّالة. يمكن نقل بعض β- لاكتامازات داخل وبين مختلف السلالات والأنواع البكتيرية. يؤدي الانتشار السريع للمقاومة البكتيرية وتطور السلالات المتعددة المقاومة إلى الحد بشكل كبير من خيارات العلاج بـ β-لاكتام المتاحة.

أصبحت زيادة سلالات البكتيريا bacterium strains التي تعبر عن β-لاكتاماز من الفئة D مثل Acinetobacter baumannii تهديداً ناشئاً مقاوماً للعقاقير المتعددة. تعبر سلالات A. baumannii عن β-لاكتامازات من الفئة A، C، وD. تكون β-لاكتامازات من الفئة D مثل عائلات اوه اكس أيه OXA فعّالة بالتحديد عند تدمير مضادات حيوية β- لاكتام من النوع كاربابينيم carbapenem، على سبيل المثال، إيميبينيم imipenem، مكون الكاربابينيمات الفعّال من Merck's Primaxin® (Montefour, K. et al., Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al., Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J., Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al., J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). وقد فرض هذا تهديدا ملحا للاستخدام الفعال للعقاقير في هذه الفئة لعلاج ومنع الإصابات البكتيرية. وبالفعل فقد انفجر عدد من اللاكتامازات المستندة إلى السيرين serine المعتمدة على السيرين من أقل من عشرة في السبعينيات 1970 إلى أكثر من 300 نوع مختلف. عززت هذه المشكلة تطوير خمسة "أجيال" من السيفالوسبورين cephalosporins. عند إطلاقه في البداية في الممارسة السريرية، قاومت السيفالوسبورينات ذات الطيف الواسع extended-spectrum التحلل المائي hydrolysis بواسطة β-لاكتامازات من الفئة السائدة A، تي إيه ام-1 TEM-1 واس اتش في-1 SHV-1. ومع ذلك، فإن تطور السلالات المقاومة من خلال تطور مجموعات استبدال الأحماض الأمينية الأحادية single amino acid في TEM-1 وSHV-1 أدى إلى ظهور النمط الظاهري β-لاكتاماز بالطيف الموسع extended-spectrum β-lactamase (ESBL).

تم تطوير β-لاكتامازات مؤخراً حيث تحلل مائياً فئة الكاربابينيم من مضادات الميكروبات antimicrobials، بما في ذلك إيميبينيم، بيابينيم biapenem، دوريبينيم doripenem، ميروبينيم

meropenem، وإرتابينيم ertapenem، بالإضافة إلى مضادات حيوية β- لاكتام أخرى. تنتمي هذه الكاربابينيمازات إلى الفئات الجيزئية A molecular classes، B، و D. كاربابينيمازات من الفئة A من نوع كي بي سي KPC بشكل دائم في الكلبسيلة الرئوية Klebsiella pneumoniae ولكن سجلت أيضاً في الأمعائيات Enterobacteriaceae، الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa والراكدة البومانية Acinetobacter baumannii أخرى. تم وصف KPC كاربابينيماز carbapenemase لأول مرة في 1996 في شمال كارولينا، ولكن منذ ذلك الحين تم نشرها على نطاق واسع في الولايات المتحدة. لقد كانت تمثل مشكلة خاصة في منطقة مدينة نيويورك، حيث تم الإبلاغ عن العديد من التقارير عن الانتشار داخل المستشفيات الكبرى ومرض المرضى. كما تم الإبلاغ عن هذه الأنزيمات حديثًا في فرنسا، اليونان، السويد، المملكة المتحدة، وقد تم الإبلاغ عن حدوث تفشي في ألمانيا مؤخراً. يمكن أن يرافق علاج السلالات المقاومة باستخدام كاربابينيمات نتائج سيئة.

يتم تمثيل ميتالو β-لاكتامازات metallo-β-lactamases من الفئة B تعتمد على الزنك بشكل أساسي بواسطة الأنواع في آي ام VIM، آي ام بي IMP، وان دي ام NDM. تم ملاحظة K. pneumonia تنتج IMP و VIM لأول مرة في التسعينات 1990 في اليابان و 2001 في جنوب أوروبا، على التوالي. تبقى سلالات IMP الموجبة متكررة في اليابان وتسبب أيضاً التفشي بالمستشفى في الصين وأستراليا. مع ذلك، ويبدو أن انتشار Enterobacteriaceae المنتجة لـ IMP في باقي العالم محدوداً نوعا ما. يمكن عزل البكتيريا المعوية enterobacteria المنتجة لـ VIM بشكل متكرر في بلدان البحر الأبيض المتوسط، وصولاً إلى أبعاد وبائية epidemic proportions في اليونان. عزل السلالات المنتجة لـ VIM لا يزال منخفضاً في شمال أوروبا وفي الولايات المتحدة. في تناقض صارخ، يكون لسمات عزل K. pneumonia المنتجة لـ NDM انتشارها السريع من مركزها السطحي، شبه القارة الهندية، إلى أوروبا الغربية، أمريكا الشمالية، أستراليا والشرق الأقصى. علاوة على ذلك، انتشرت جينات NDM بسرعة إلى أنواع مختلفة بخلاف K. pneumonia.

تنتمي كاربابينيمازات carbapenemases من الفئة D التي تعبر عن البلازميد plasmid إلى النوع أوه اكس أيه-48 OXA-48. تم اكتشاف K. pneumonia تنتج OXA-48 لأول مرة في تركيا، في 2001. تبقى منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا هي المراكز الرئيسية للعدوى. ومع ذلك، يقترح العزل الحالي للكائنات الحية organisms من النوع الذي ينتج OXA-48 في الهند والسنغال

والأرجنتين احتمالية التوسع العالمي. يحدد عزل OXA-48 في بكتيريا بخلاف K. pneumonia إمكانية انتشار OXA-48.

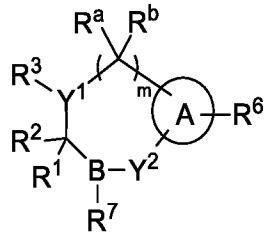
يمكن أن يصاحب معالجة السلالات التي تنتج أي من هذه الكاربابينيمازات باستخدام كاربابينيمات carbapenems نواتج ضعيفة.

تشتمل آلية أخرى لمقاومة ناتجة عن β-لاكتاماز كاربابينيمات على توليفة من آليات قابلية النفاذ أو التدفق الخارج permeability or efflux mechanisms المجمعة مع الإنتاج المفرط لبيتا-لاكتامازات. ويتمثل أحد الأمثلة في فقد بروتين porin مجمع في الإنتاج المفرط لـ ampC بيتا-لاكتاماز يؤدي إلى مقاومة إيميبينيم في الزائفة الزنجارية. يمكن أن تؤدي مضخة تدفق خارج فوق التعبير الوراثي مجمعة مع الإنتاج المفرط لـ ampC β-لاكتاماز ampC β-lactamase أيضاً إلى مقاومة للكاربابينيم مثل ميروبينيم.

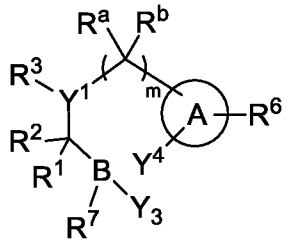
بالتالي، توجد حاجة لمثبطات β-لاكتاماز β-lactamase inhibitors (BLIs) محسنة.

الوصف العام للاختراع

تتعلق بعض التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة بالمركبات له بنية الصيغة I أو II، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



I



II

حيث

Y^1 هي N أو CR^4؛

m هي عدد صحيح 0 أو 1؛

(أ)

R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة fused ring أو نظام حلقي ring system منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} سيكلو ألكيل C_{3-7} cycloalkyl و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة heterocyclyl، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^4، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو amino، هالوجين halogen، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy، C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل C_{1-6} haloalkyl بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} alkoxy بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي C_{1-6} haloalkoxy بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl(C_{1-6} alkoxy) بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل C_{2-10} alkenyl بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل C_{2-10}alkynyl بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7} carbocyclyl بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل C_{6-10}aryl بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl(C_{3-7}carbocyclyl) بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl(C_{6-10}aryl)، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي (C_{6-10}aryl)C_{1-6}alkoxy بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل acyl، C- كربوكسي C-carboxy، O- كربوكسي O-carboxy، C-أميدو C-amido، N- أميدو N-amido، S-سلفونأميدو S-sulfonamido، N-سلفونأميدو N-sulfonamido، $-SR^c$، $-S(O)_{0-3}R^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(ب)

R^3 وR^4 بالترافق مع الذرات atoms التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك spirocyclic ring أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7}carbocyclyl و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل C_{2-10}alkenyl بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل

غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(ج)

R^1 وR^2 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^3، R^4، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(د)

R^a وR^b بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^3، وR^4 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة heterocyclyl)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c-$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d-$، $-NR^fC(O)NR^fR^g-$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c-$، $-C(=NR^e)NR^fR^g-$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c-$، و$-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(هـ)

R^a وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^3، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها

استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

R^5 هي $-Y^5-(CH_2)_t-G$؛

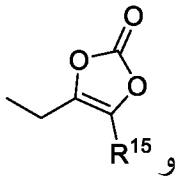
t هي عدد صحيح 0 أو 1؛

G تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O-كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

A تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من R^{12}؛

R^6 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، OH، $-OR$، $-C(O)OR$، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أمينو، $-N(OR^8)R^9$، C_{1-6} ألكيل ثيول alkylthiol C_{1-6} بها استبدال اختياري، $-C$ أميدو، $-S$ سلفوناميدو، CN، سلفينيل sulfinyl، سلفونيل sulfonyl، وحمض كربوسيكليك متماثل فراغياً carboxylic acid isostere؛

R تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-9} ألكيل C_{1-9} alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ كربو سيكليل $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$carbocyclyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة 3 to 7 membered heterocyclyl)، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$alkoxyalkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$carbocyclyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة 3 to 7 membered heterocyclyl)، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$alkoxyalkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$aryl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$aryl، $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-}$ alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ alkyl ألكيل $_3OC(O)C_{1-4}$، و



؛

R^7 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-OH$، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أمينو، و $-N(OR^8)R^9$؛

كل R^8 و R^9 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_1-_4 ألكيل C_1-_4alkyl بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

كل R^{10} وR^{11} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، سلفهيدريل sulfhydryl، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$، و$-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$؛

كل R^{13} وR^{14} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

R^{15} هي C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري؛

Y^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من -O-، -S-، و$-NR^9-$؛

Y^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من -OH، -SH، و$-NHR^9$؛

Y^4 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من -OH، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أمينو، و$-N(OR^8)R^9$؛ و

Y^5 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-S-$، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، $-O-$، $-CR^fR^g-$، و$-NR^g-$، أو Y^5 تكون غائبة؛

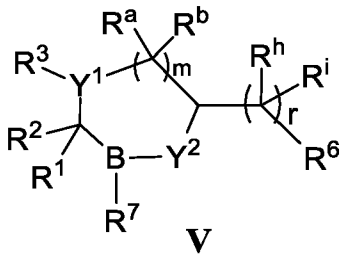
Y^6 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-S-$، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، $-O-$، $-CR^fR^g-$، و$-NR^f-$؛

K تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من C- أميدو؛ N- أميدو؛ S-سلفونأميدو؛ N-سلفونأميدو؛ $-NR^fC(O)NR^fR^g-$؛ $-NR^fS(O)_2NR^fR^g-$؛ $-C(=NR^e)R^c-$؛ $-C(=NR^e)NR^fR^g-$؛ $-NR^fCR^c(=NR^e)-$؛ $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g-$؛ C_{1-4} ألكيل alkyl C_{1-4} بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو، هالوجين، C- أميدو، وN- أميدو؛ C_{6-10} أريل C_{6-10} aryl بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي، أمينو، هالوجين، C- أميدو، وN- أميدو؛ C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي، أمينو، هالوجين، C- أميدو، وN- أميدو؛ أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي، أمينو، هالوجين، C- أميدو، وN- أميدو؛ و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي، أمينو، هالوجين، C- أميدو، وN- أميدو؛

كل R^c، R^d، R^e، R^f، وR^g تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_1-_4 ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛ و

كل p وq هي بشكل مستقل 0 أو 1.

تتعلق بعض التجسيدات الإضافية الموصوفة في هذه الوثيقة بالمركبات له بنية الصيغة V، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه



V

حيث

Y^1 هي N أو CR^4؛

m هي عدد صحيح 0 أو 1؛

r هي عدد صحيح 0 أو 1؛

(أ)

R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^4، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C– كربوكسي، O– كربوكسي، C– أميدو، N– أميدو، S–سلفونأميدو، N–سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c-$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d-$، $-NR^fC(O)NR^fR^g-$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c-$، $-C(=NR^e)NR^fR^g-$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c-$، و$-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(ب)

R^3 وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و$-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(ج)

R^1 وR^2 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^3، R^4، R^a، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها

استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$-، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(د)

R^a وR^b بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^3، وR^4 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$-، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛ أو

(هـ)

R^a وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^2، R^3، وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و$-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

R^5 هي $-Y^5-(CH_2)_t-G$؛

t هي عدد صحيح 0 أو 1؛

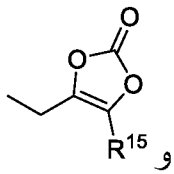
G تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها

استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C– كربوكسي، O– كربوكسي، C– أميدو، N– أميدو، S–سلفونااميدو، N–سلفونااميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

R^6 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-(CH_2)nC(O)OR$ بها استبدال اختياري وحمض كربوسيكليك متماثل فراغياً؛

n هي عدد صحيح منتقى من 0 إلى 6؛

R تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-9} ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ كربو سيكليل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(3$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(3$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل، $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل،



و ؛

R^7 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-OH$، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أمينو، و $-N(OR^8)R^9$؛

كل R^8 وR^9 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات بها استبدال اختياري؛

كل R^{10} وR^{11} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

كل R^{13} وR^{14} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

R^{15} هي C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري؛

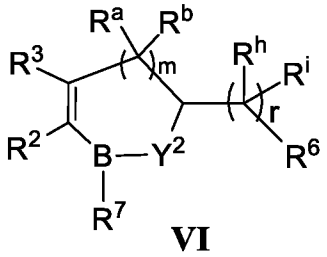
Y^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-O-$، $-S-$، و$-NR^9-$؛

Y^5 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-S-$، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، $-O-$، $-CR^fR^g-$، و$-NR^g-$، أو Y^5 تكون غائبة؛

كل R^c، R^d، R^e، R^f، وR^g تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛ و

كل R^h وR^i تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، سيانو، أمينو، C- أميدو، N- أميدو، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛ أو R^h وR^i بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5.

تتعلق بعض التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة بالمركبات له بنية الصيغة VI، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



VI

حيث r هي عدد صحيح من 0 أو 1؛

(أ)

كل من R^2 وR^3 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونااميدو، N-سلفونااميدو، -SR^c، -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، -$NR^fC(O)NR^fR^g$، -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$، -$C(=NR^e)R^c$، -$C(=NR^e)NR^fR^g$، -$NR^fCR^c(=NR^e)$، -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و-$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$، أو R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5؛

m هي عدد صحيح 0 أو 1؛

كل R^a وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال

اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونااميدو، N-سلفونااميدو، -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$-، -$NR^fC(O)NR^fR^g$-، -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$-، -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$-، -SR^c-، -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$-، و -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، أو R^a وR^b بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5؛ أو

(ب)

m هي 1؛

R^a وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5؛ و

كل R^2 وR^b تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونااميدو، N-سلفونااميدو، -

$-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-SR^c$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

R^5 هي $-Y^5-(CH_2)_t-G$؛

t هي عدد صحيح 0 أو 1؛

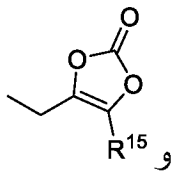
G تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{1-6} هالو ألكوكسي بها استبدال اختياري، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-10} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، أسيل، C- كربوكسي، O- كربوكسي، C- أميدو، N- أميدو، S-سلفونأميدو، N-سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$؛

R^6 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-(CH_2)nC(O)OR$ بها استبدال اختياري وحمض كربوسيكليك متماثل فراغياً؛

n هي عدد صحيح منتقى من 0 إلى 6؛

R تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-9} ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ كربو سيكليل، $-(3$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)$CR^{10}R^{11}OC(O)-$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل، $-(3$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)$CR^{10}R^{11}OC(O)O-$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل، -

$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريـــــــل، $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيـــــــــــــــــــــــــــــل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ ألكيل، و



؛

R^7 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-OH$، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أمينو، و $-N(OR^8)R^9$؛

كل R^8 و R^9 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

كل R^{10} و R^{11} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

كل R^{13} و R^{14} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛

R^{15} هي C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري؛

Y^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-O-$، $-S-$، و $-NR^9-$؛

Y^5 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من $-S-$، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، $-O-$، $-CR^fR^g-$، و $-NR^g-$، أو Y^5 تكون غائبة؛

كل R^c، R^d، R^e، R^f، و R^g تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل

غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛ و

كل R^h وR^i تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين، سيانو، أمينو، C- أميدو، N- أميدو، C_{1-4} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري؛ أو R^h وR^i بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو سيكليك أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5.

تتعلق بعض التجسيدات الإضافية الموصوفة في هذه الوثيقة بتركيبات صيدلانية تشتمل على كمية فعّالة علاجياً من مركب له بنية الصيغة I، II، III، IV، V أو VI، كما تم وصفه في هذه الوثيقة، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً. في بعض التجسيدات، يمكن أن تشتمل التركيبة الصيدلانية أيضاً على دواء إضافي.

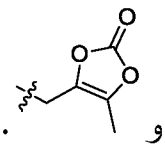
تتعلق بعض التجسيدات الإضافية الموصوفة في هذه الوثيقة بطرق لعلاج إصابة باكتيرية تشتمل على إعطاء مركب له بنية الصيغة I، II، III، IV، V أو VI كما تم وصفه في هذه الوثيقة، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه إلى خاضع بحاجة لها. في بعض التجسيدات، تشتمل الطريقة أيضاً على إعطاء الخاضع دواء إضافي، على سبيل المثال، يمكن اختيار الدواء الإضافي من عامل مضاد للبكتيريا antibacterial agent، عامل مضاد للفطريات antifungal agent، عامل مضاد للفيروسات antiviral agent، عامل مضاد للالتهاب anti-inflammatory agent، أو عامل مضاد للحساسية antiallergic agent.

<u>الوصف التفصيلي</u>

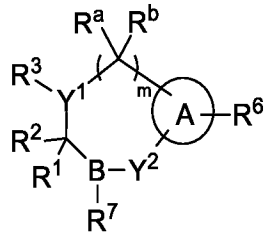
المركبات بالصيغة I أو II

في بعض التجسيدات، يتم تقديم المركبات التي تحتوي على جزء حمض بورونيك التي تعمل على هيئة عوامل مضادة للميكروبات و/ أو على هيئة عوامل تقوية potentiators لعوامل مضادة للميكروبات. تشتمل تجسيدات مختلفة من هذه المركبات على المركبات التي يكون لها البنية بالصيغة I أو II كما تم وصفها أعلاه أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه. في بعض تجسيدات

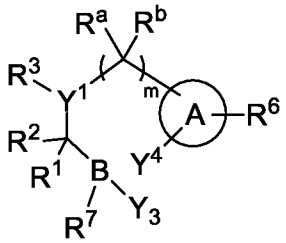
المركبات بالصيغة I أو II، R تكون منتقاة من H، C_{1-9} ألكيل، $-OC(O)C_{1-9}$ $CR^{10}R^{11}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}alkyl$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}alkyl$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}aryl$ أريل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$، $-OC_{6-10}$ $CR^{10}R^{11}$ أريل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}aryl$ و



.

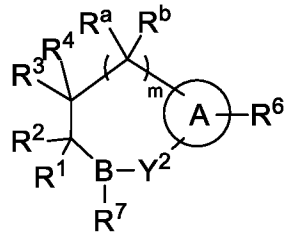


I



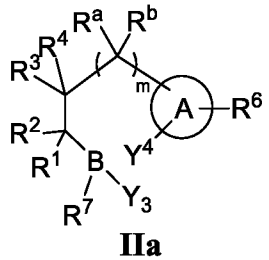
II

في بعض التجسيدات، يتم تمثيل المركبات بالصيغة I أو II أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Ia أو IIa، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Ia

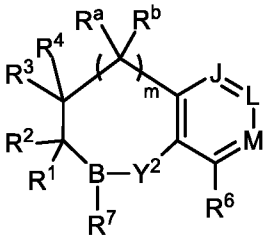
أو



IIa

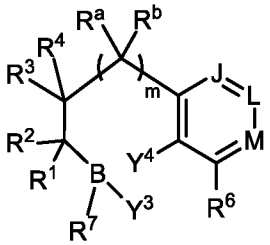
.

في بعض التجسيدات، يتم تمثيل المركبات بالصيغة Ia أو IIa أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Ib أو IIb، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Ib

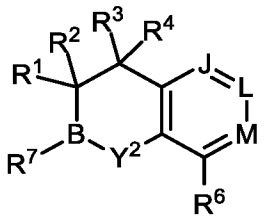
أو



IIb

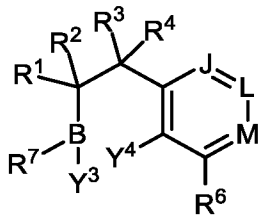
، حيث كل J، L، M تكون منتقاة بشكل مستقل من CR^{12} أو N (نيتروجين nitrogen).

في بعض التجسيدات، M هي 0 ويتم تمثيل المركبات بالصيغة Ib أو IIb أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Ic أو IIc، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Ic

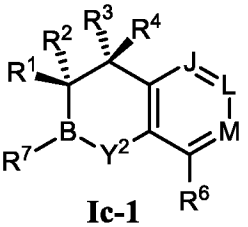
أو



IIc

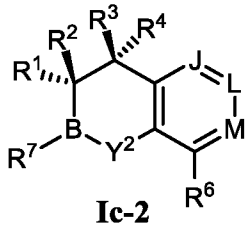
.

في بعض التجسيدات، تكون المركبات بالصيغة Ic أو IIc في صورة أيزومرية فراغية مختلفة، بما في ذلك تلك الممثلة بالبنية بالصيغة Ic-1، Ic-2، IIc-1 أو IIc-2، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



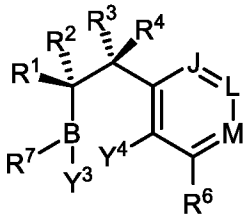
Ic-1

،



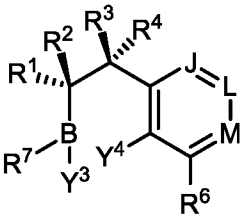
Ic-2

،



IIc-1

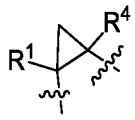
، أو

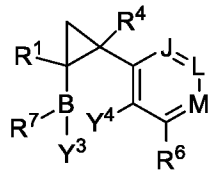


IIc-2

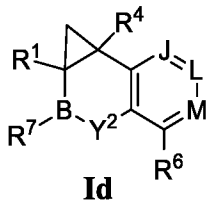
.

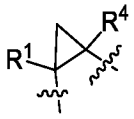
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، II، IIa، IIb، أو IIc، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض هذه التجسيدات، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض التجسيدات الإضافية، حيث R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل سيكلو بروبيل cyclopropyl، باي سيكلو [2.2.1] هبتيل bicyclo[2.2.1]heptyl، باي سيكلو [2.2.1] هبتنيل bicyclo[2.2.1]heptenyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، أو داي هيدرو فيورانيل dihydrofuranyl، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض التجسيدات الخاصة، يتم تمثيل المركب بالصيغة Ic أو IIc أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Id أو IId، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:

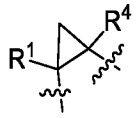

، حيث يكون جزء السيكلو بروبيل


IId

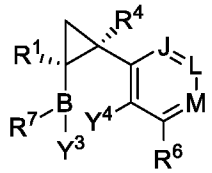
أو


Id

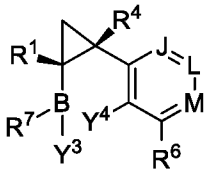

به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في أحد التجسيدات، تكون بها


استبدال بواسطة واحدة R^5. في تجسيد آخر، تكون بها استبدال بواسطة اثنين R^5.

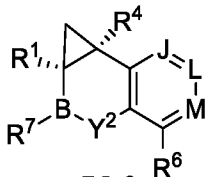
في بعض التجسيدات، تكون المركبات بالصيغة Id أو IId في صور أيزومرية فراغية stereoisomeric forms مختلفة، بما في ذلك تلك الممثلة بالبنية بالصيغة Id-1، Id-2، IId-1 أو IId-2، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:


IId-2

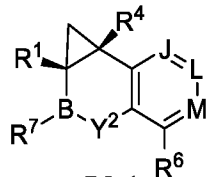
، أو


IId-1

،


Id-2

،


Id-1

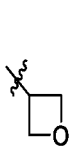
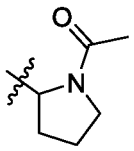
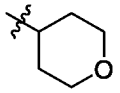
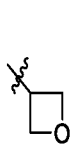
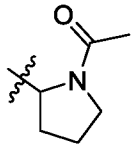
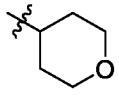
.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، Id، II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^1 هي هيدروجين. في تجسيد آخر، R^1 هي C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، على سبيل المثال، C_{1-6} هيدروكسي ألكيل C_{1-6} hydroxyalkyl.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، Id، II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^4 هي هيدروجين.

في بعض التجسيدات الأخرى من المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، II، IIa، IIb، أو IIc، R^3 وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة سبيرو spiro ring أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض هذه التجسيدات، R^3 وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في أحد التجسيدات، R^3 وR^4 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل سيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض التجسيدات الأخرى، R^3 وR^4 بالترافق

مع الذرات التي ترتبط بها تشكل 3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، على سبيل المثال، 3، 4، 5، 6، أو 7 ذرات سيكليل غير متجانسة تشتمل على واحدة، اثنين أو ثلاث ذرات غير متجانسة منتقاة من المجموعة التي تتكون من أكسجين oxygen، نيتروجين أو كبريت sulfur. في بعض هذه التجسيدات، R^1 هي هيدروجين. في بعض هذه التجسيدات، R^2 هي هيدروجين.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، Id، II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^6 هي $-C(O)OR$. في بعض هذه التجسيدات، R هي H أو C_{1-9} ألكيل. في بعض التجسيدات الأخرى، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}-$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$carbocyclyl كربو سيكليل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}-$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CR^{10}R^{11})_{3}$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$alkoxyalkyl. في بعض هذه التجسيدات، تكون 3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة هي ، ، أو . في بعض التجسيدات الإضافية، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CR^{10}R^{11})_{3}$ إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل. في بعض هذه التجسيدات، تكون 3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة هي ، ، أو . في بعض التجسيدات الإضافية أيضاً، R هي $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. في بعض هذه التجسيدات، كل من R^{13} وR^{14} هي بشكل مستقل H أو C_{1-6} ألكيل. في بعض التجسيدات الإضافية أيضاً، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ ألكيل. في بعض التجسيدات، كل R^{10} وR^{11} هي بشكل مستقل هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، Id، II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^7 هي $-OH$.

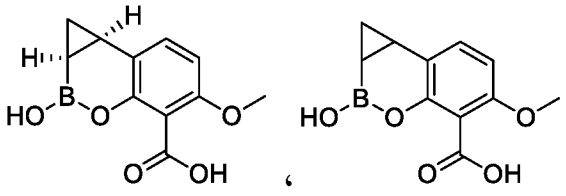
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، أو Id كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^2 هي $-O-$.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^3 هي $-OH$. في بعض التجسيدات، Y^4 هي $-OH$.

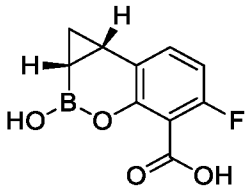
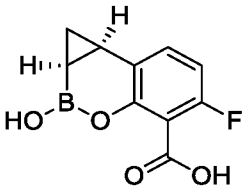
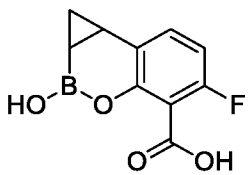
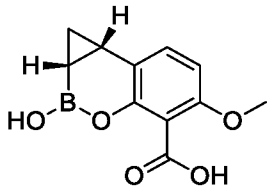
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، Ic، Id، II، IIa، IIb، IIc أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^5 تكون غائبة و t هي 0، و R^5 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من أمينو، هالوجين، سيانو، هيدروكسي، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، أسيل، $C-$ كربوكسي، $C-$ أميدو، $N-$ أميدو، $N-$سلفونأميدو، $-SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، و $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$. في أحد التجسيدات، R^5 هي هالوجين.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة Ib، Ic، Id، IIb، IIc، أو IId كما تم وصفه في هذه الوثيقة، كل J، L و M هي CR^{12}. في بعض هذه التجسيدات، R^{12} هي هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكوكسي، أو C_{1-6} هالو ألكوكسي. في بعض التجسيدات الأخرى، واحدة على الأقل من J، L و M بالصيغة Ib، Ic، Id، IIb، IIc، أو IId هي N (نيتروجين). في أحد هذه التجسيدات، M هي نيتروجين.

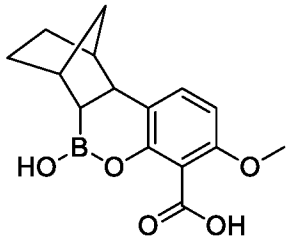
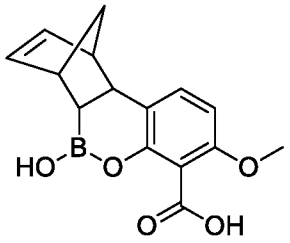
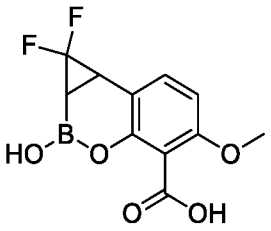
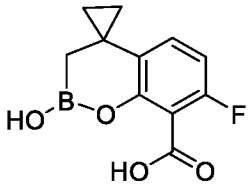
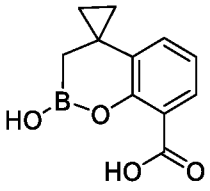
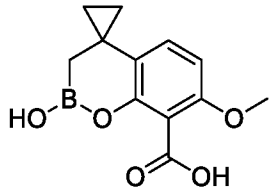
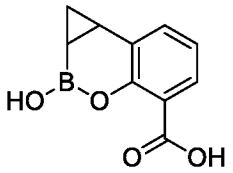
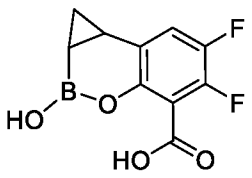
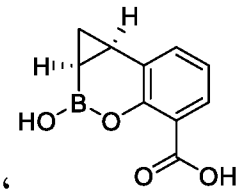
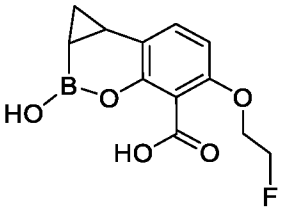
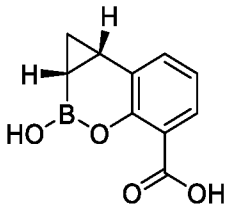
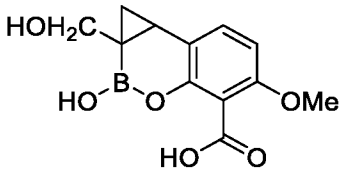
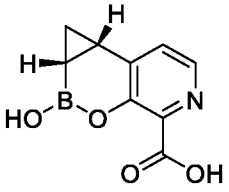
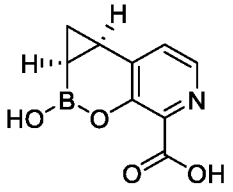
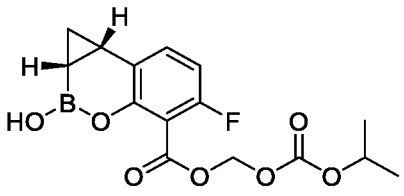
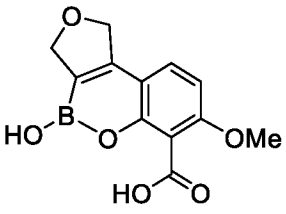
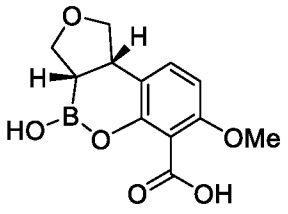
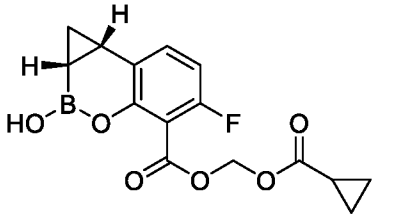
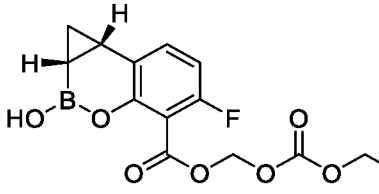
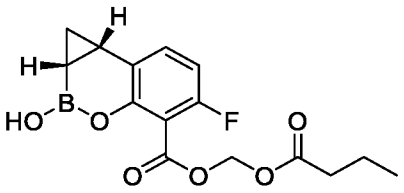
في بعض التجسيدات، تكون المركبات بالصيغة I أو II كما تم وصفه في هذه الوثيقة منتقاة من



المجموعة التي تتكون من ،

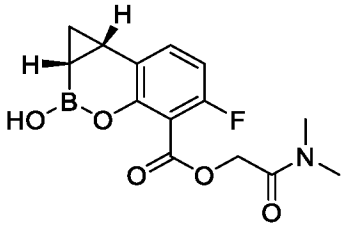
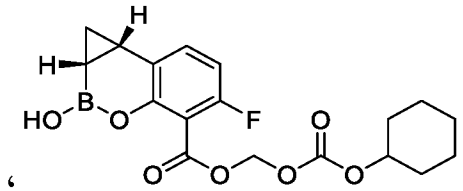
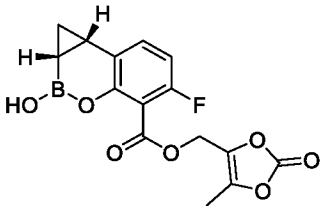
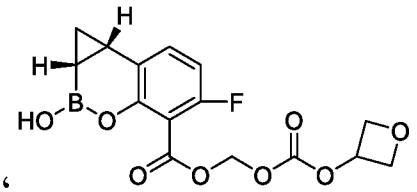
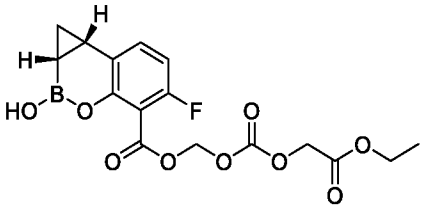
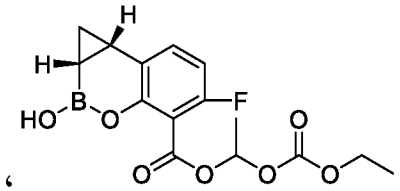
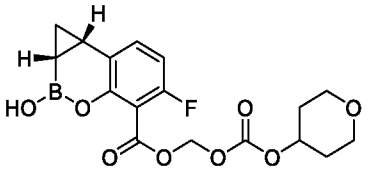
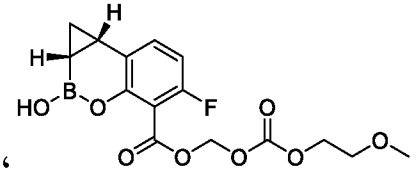
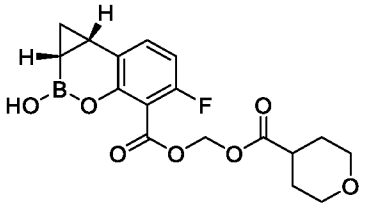
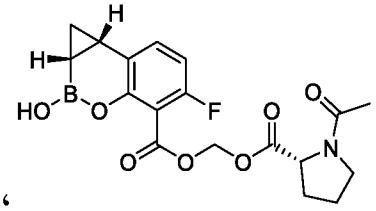
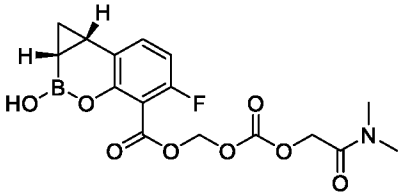
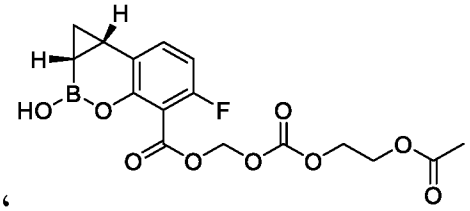
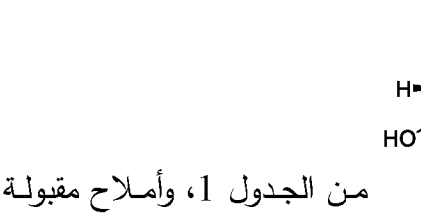
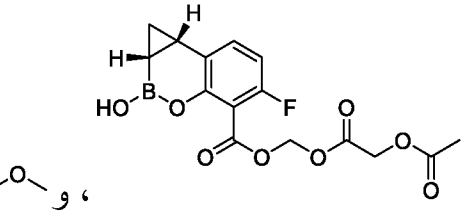
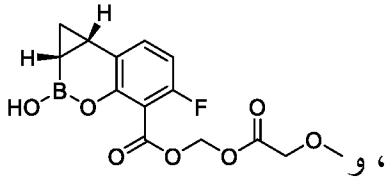





، ، ، ،


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

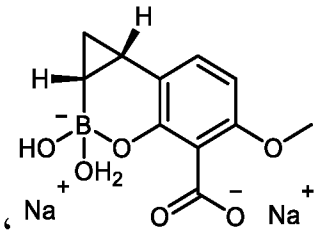
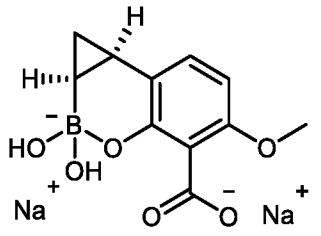
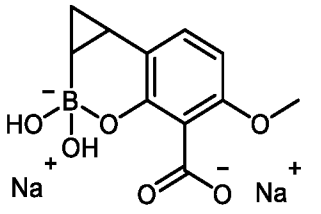
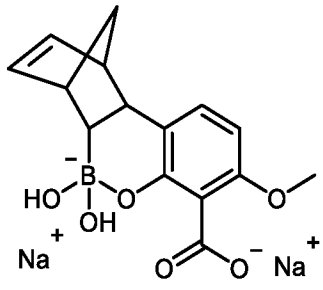
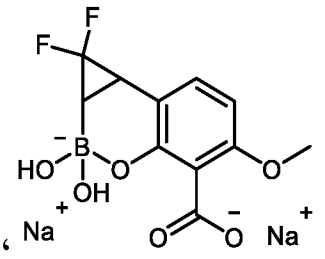
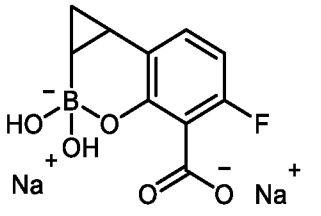
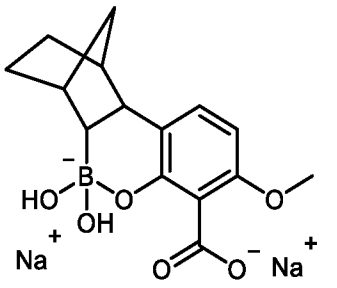
,

,


،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

و

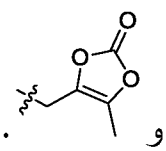
من الجدول 1، وأملاح مقبولة صيدلانياً منه.

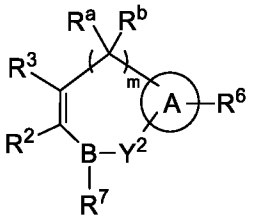
في بعض التجسيدات، يتم اختيار الأملاح المقبولة صيدلانياً من أملاح معدن قلوي alkaline metal أو أملاح أمونيوم ammonium. في أحد التجسيدات، تكون الأملاح المقبولة صيدلانياً عبارة عن أملاح صوديوم ذات البنيات المنتقاة من المجموعة التي تتكون من:




،



و ،

.

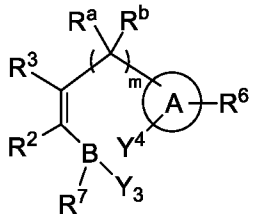
المركبات بالصيغة III أو IV

في بعض التجسيدات، يتم تقديم المركبات التي تحتوي على جزء حمض بورونيك التي تعمل على هيئة عوامل مضادة للميكروبات و/ أو على هيئة عوامل تقوية لعوامل مضادة للميكروبات. تشتمل تجسيدات مختلفة من هذه المركبات على المركبات التي يكون لها البنية بالصيغة III أو IV كما تم وصفها أعلاه أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه. في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III أو IV، R تكون منتقاة من H، C_{1-9} ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل و


.

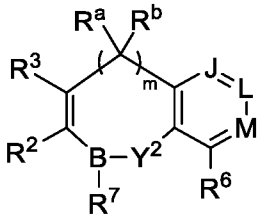


III

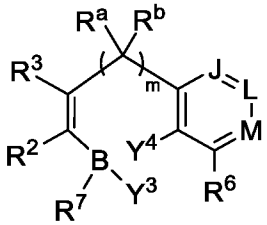


IV

في بعض التجسيدات، يتم تمثيل المركبات بالصيغة III أو IV أيضاً بواسطة البنية بالصيغة IIIa أو IVa، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



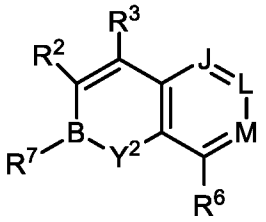
IIIa



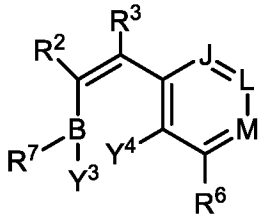
IVa

أو ، حيث كل J، L، M تكون منتقاة بشكل مستقل من CR^{12} أو N (نيتروجين).

في بعض التجسيدات، M هي 0 ويتم تمثيل المركبات بالصيغة IIIa أو IVa أيضاً بواسطة البنية بالصيغة IIIb أو IVb، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



IIIb



IVb

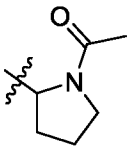
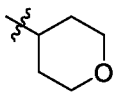
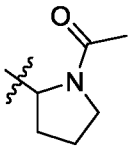
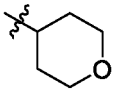
أو .

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III، IIIa، IIIb، IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^2 تكون منتقاة من H، هالوجين، أو C_{1-6} ألكيل.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III، IIIa، IIIb، IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^3 هي هيدروجين.

في بعض التجسيدات الأخرى من المركبات بالصيغة III، IIIa، IIIb، IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض هذه التجسيدات، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي

ترتبط بها تشكل C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في أحد التجسيدات، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل سيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III، IIIa، IIIb، IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^6 هي $-C(O)OR$. في بعض هذه التجسيدات، R هي H أو C_{1-9} ألكيل. في بعض التجسيدات الأخرى، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ كربو سيكليل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)CR^{10}R^{11}$(3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل. في بعض هذه التجسيدات، تكون 3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة هي ، ، أو . في بعض التجسيدات الإضافية، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O-CR^{10}R^{11}$(3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة)، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ألكوكسي ألكيل. في بعض هذه التجسيدات، تكون 3 إلى 7 ذرات سيكليل غير متجانسة هي ، ، أو . في بعض التجسيدات الإضافية أيضاً، R هي $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. في بعض هذه التجسيدات، كل من R^{13} وR^{14} هي بشكل مستقل H أو C_{1-6} ألكيل. في بعض التجسيدات الإضافية أيضاً، R هي $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}-$، $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}-$ ألكيل، أو $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}-$ ألكيل. في بعض التجسيدات، كل R^{10} وR^{11} هي بشكل مستقل هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل.

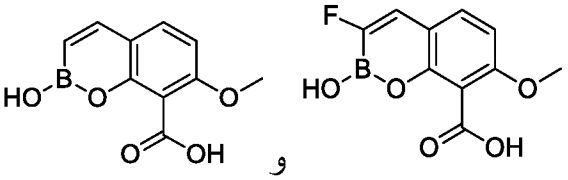
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III، IIIa، IIIb، IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^7 هي $-OH$.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة III، IIIa، أو IIIb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^2 هي $-O-$.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة IV، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^3 هي −OH. في بعض التجسيدات، Y^4 هي −OH.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة IIIa، IIIb، IVa، أو IVb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، كل J، L و M هي CR^{12}. في بعض هذه التجسيدات، R^{12} تكون منتقاة من هيدروجين، هالوجين أو C_{1-6} ألكوكسي. في بعض التجسيدات الأخرى، واحدة على الأقل من J، L و M هي N (نيتروجين). في أحد التجسيدات s، M هي N.

في بعض التجسيدات، يتم اختيار المركبات بالصيغة III أو IV من المجموعة التي تتكون من

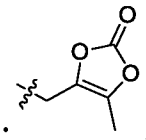


و من الجدول 1، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه.

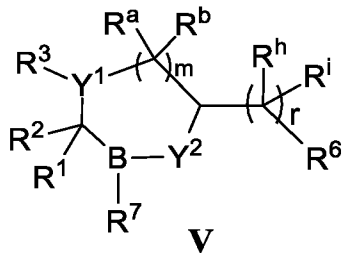
في بعض التجسيدات، يتم اختيار الأملاح المقبولة صيدلانياً من أملاح معدن قلوية أو أملاح أمونيوم. في أحد التجسيدات، تكون الأملاح المقبولة صيدلانياً عبارة عن أملاح صوديوم.

المركبات بالصيغة V

في بعض التجسيدات، يتم تقديم المركبات التي تحتوي على جزء حمض بورونيك التي تعمل على هيئة عوامل مضادة للميكروبات و/ أو على هيئة عوامل تقوية لعوامل مضادة للميكروبات. تشتمل تجسيدات مختلفة من هذه المركبات على المركبات التي يكون لها البنية بالصيغة V كما تم وصفها أعلاه أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه. في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، R تكون منتقاة من H، C_{1-9} ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل و

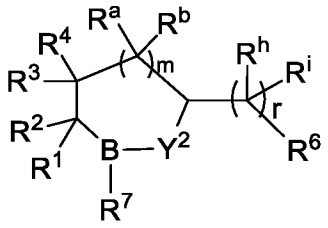


.



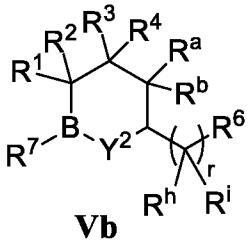
V

في بعض التجسيدات، يتم تمثيل المركبات بالصيغة V أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Va، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Va

في بعض التجسيدات، M هي 1 ويتم تمثيل المركبات بالصيغة Va أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Vb، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



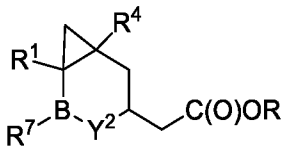
Vb

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va أو Vb، كلاً من R^a وR^b هي H.

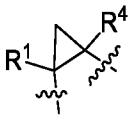
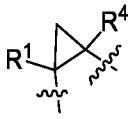
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va أو Vb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة أو نظام حلقي منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} كربو سيكليل، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، C_{6-10} أريل، وأريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، كل منها بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في بعض هذه التجسيدات، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في أحد التجسيدات، R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل سيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5.

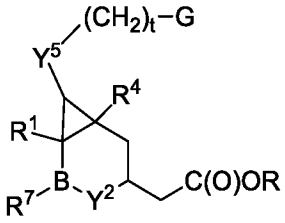
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va أو Vb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، r هي 1، وكلاً من R^h وR^i هي H.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va أو Vb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^6 هي $-(CH_2)nC(O)OR$ و n هي 0. في بعض هذه التجسيدات، يتم تمثيل المركب أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Vc أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Vc

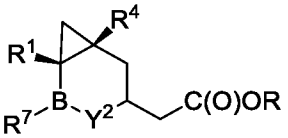
، حيث يكون جزء السيكلو بروبيل  به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من R^5. في أحد الأمثلة،  تكون بها استبدال بواسطة واحدة R^5



Vd

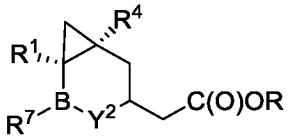
ويتم تمثيل المركب أيضاً بواسطة البنية بالصيغة Vd: .

في بعض التجسيدات، تكون المركبات بالصيغة Vc في صورة أيزومرية فراغية مختلفة s، بما في ذلك تلك الممثلة بالبنية بالصيغة Vc-1 أو Vc-2، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



Vc-1

أو



Vc-2 .

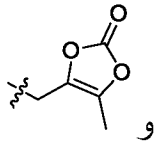
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va، Vb أو Vc كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^7 هي $-OH$.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة V، Va، Vb أو Vc كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^2 هي $-O-$.

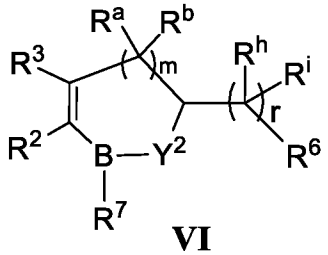
المركبات بالصيغة VI

في بعض التجسيدات، يتم تقديم المركبات التي تحتوي على جزء حمض بورونيك التي تعمل على هيئة عوامل مضادة للميكروبات و/ أو على هيئة عوامل تقوية لعوامل مضادة للميكروبات. تشتمل تجسيدات مختلفة من هذه المركبات على المركبات التي يكون لها البنية بالصيغة VI كما تم وصفها أعلاه أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه. في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI، R تكون

منتقاة من H، C_{1-9} ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، –

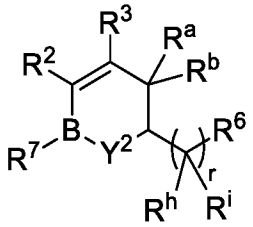


أريل و $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}-$ أريل، $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$.



VI

في بعض التجسيدات، M هي 1 ويتم تمثيل المركبات بالصيغة VI أيضاً بواسطة البنية بالصيغة VIa، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



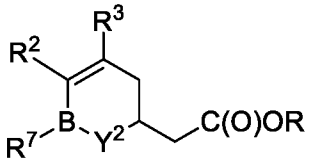
VIa

.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI أو VIa، كلاً من R^a وR^b هي H.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI أو VIa، r هي 1، وكلاً من R^h وR^i هي H.

في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI أو عن طريق كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^6 هي $-(CH_2)nC(O)OR$ و n هي 0. في بعض هذه التجسيدات، يتم تمثيل المركب أيضاً بواسطة البنية بالصيغة VIb أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه:



VIb

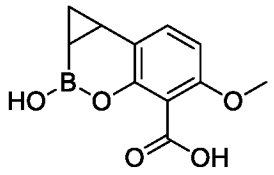
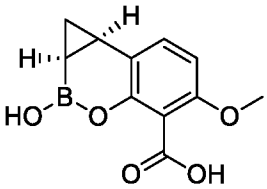
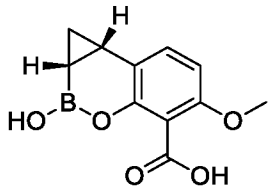
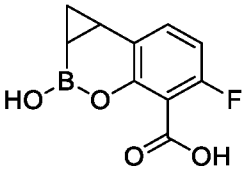
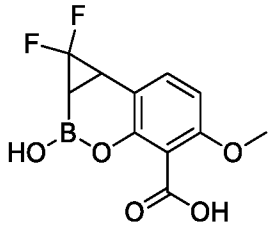
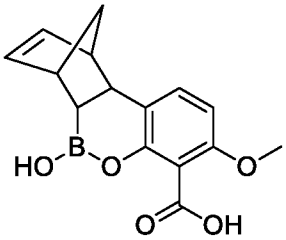
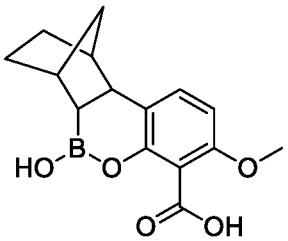
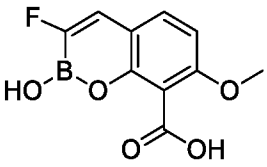
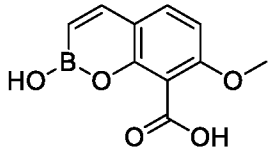
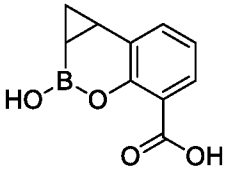
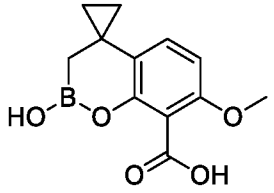
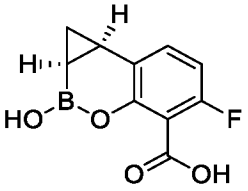
.

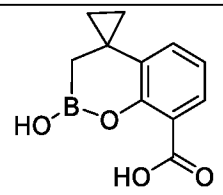
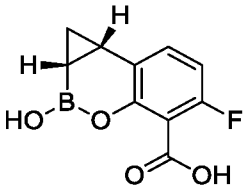
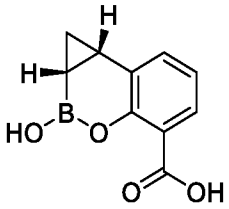
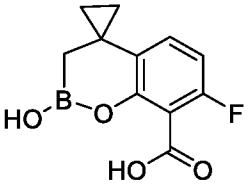
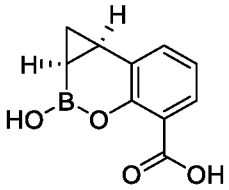
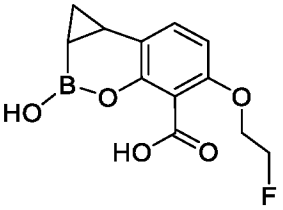
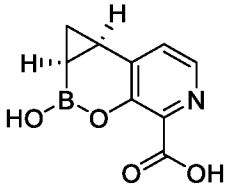
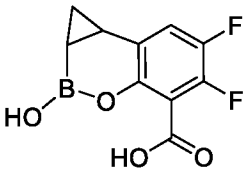
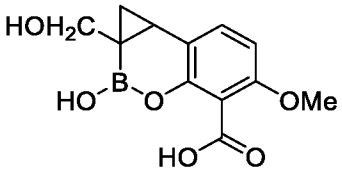
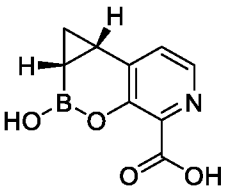
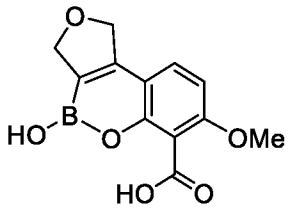
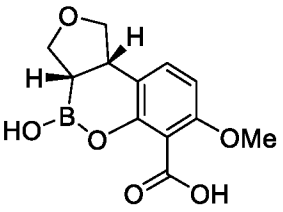
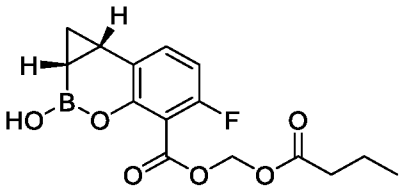
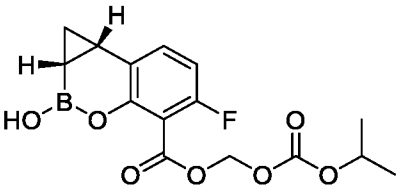
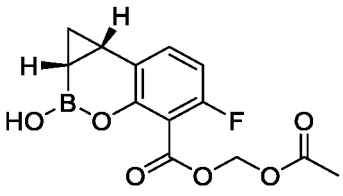
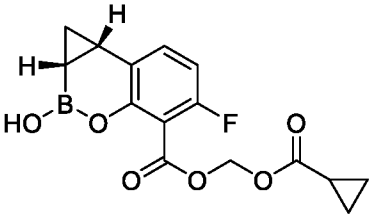
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI، VIa، أو VIb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، R^7 هي $-OH$.

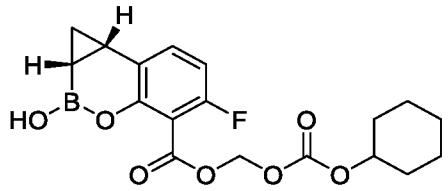
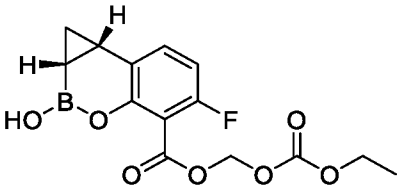
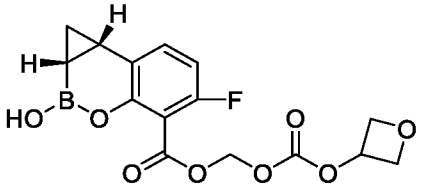
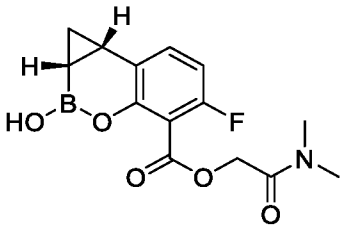
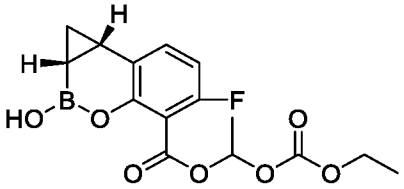
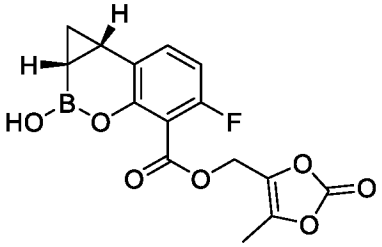
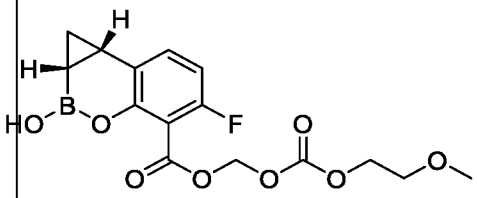
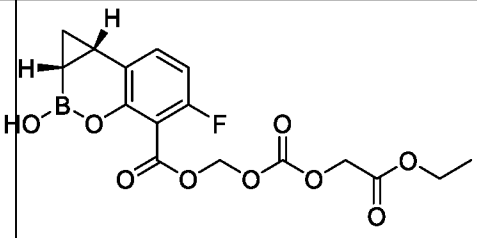
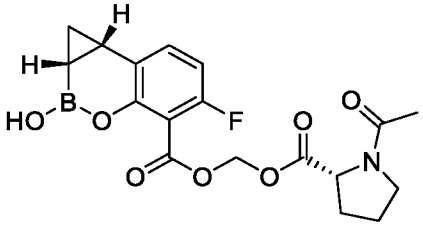
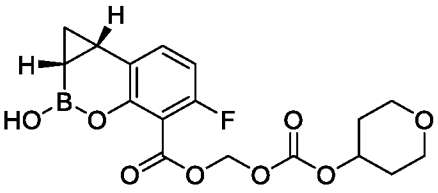
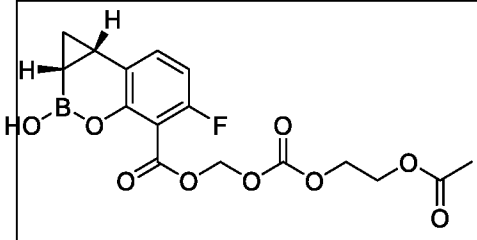
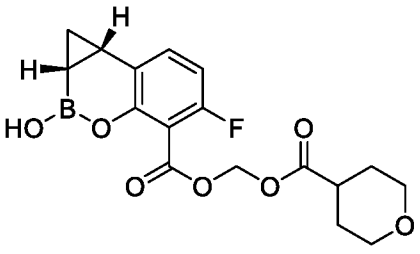
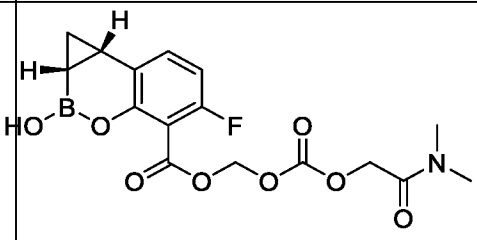
في بعض تجسيدات المركبات بالصيغة VI، VIa، أو VIb كما تم وصفه في هذه الوثيقة، Y^2 هي $-O-$.

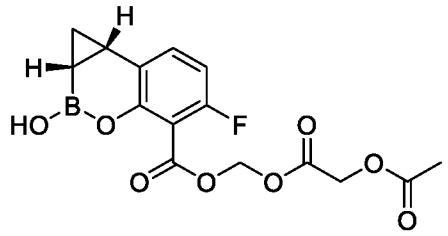
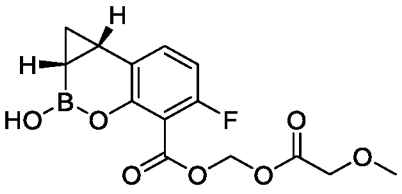
يتم توضيح المركبات النموذجية الموصوفة في هذه الوثيقة في الجدول 1 أدناه.

الجدول 1.

رقم المركب	البنية	رقم المركب	البنية
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

	14		13
	16		15
	18		17
	20		19
	22		21
	24		23
	26		25
	28		27

	30		29
	32		31
	34		33
	36		35
	38		37
	40		39
	42		41

			
			43

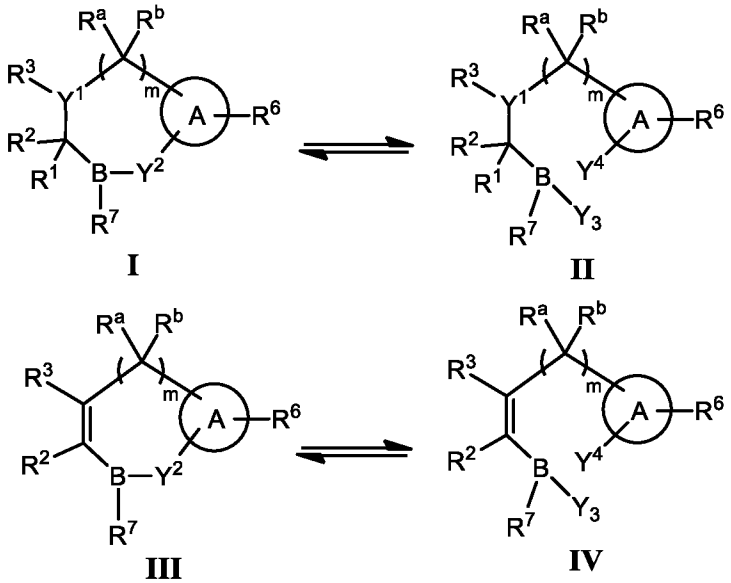
في بعض التجسيدات، يتم اختيار الأملاح المقبولة صيدلانياً من أملاح معدن قلوية أو أملاح أمونيوم. في أحد التجسيدات، تكون الأملاح المقبولة صيدلانياً عبارة عن أملاح صوديوم، بما في ذلك داي أملاح صوديوم disodium salts.

عندما يكون بالمركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة مركز كيرالي chiral center واحد على الأقل، يمكن أن توجد على هيئة متشاكلات enantiomers ومزدوجات تجاسم diastereomers مستقلة أو على هيئة خلائط من هذه الأيزومرات isomers، بما في ذلك الراسيمات racemates. يتم تحقيق فصل الأيزومرات المستقلة أو التخليق الانتقائي selective synthesis للأيزومرات المستقلة عن طريق تطبيق طرق مختلفة حيث تكون معروفة جيداً للعاملين بالمجال. ما لم يذكر خلاف ذلك، يتم تضمين كل هذه الأيزومرات والخلائط منها في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة. علاوة على ذلك، يمكن أن توجد المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة في واحدة أو أكثر من الصور البلورية crystalline أو غير البلورية amorphous. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم تضمين كل هذه الوصور في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة بما في ذلك أي صور عديدة التشكيل polymorphic forms. بالإضافة لذلك، يمكن أن تشكل بعض المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة ذوابات solvates مع الماء (أي، هيدرات hydrates) أو مذيبات عضوية organic solvents مألوفة. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم تضمين هذه الذوابات في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة.

سوف يدرك الممارس الماهر أن بعض البنيات الموصوفة في هذه الوثيقة يمكن أن تكون عبارة عن صور رنين أو مركبات صنوية من المركبات التي يمكن تمثيلها بشكل واضح بواسطة البنيات الكيميائية الأخرى، حتى عندما تكون حركية؛ يدرك الممارس أن هذه البنيات يمكن أن تمثل فقط جزء صغير جداً من عينة من هذا المركب (المركبات). يتم اعتبار هذه المركبات ضمن مجال

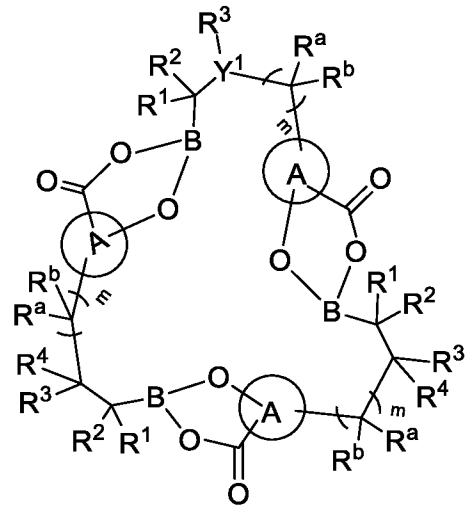
البنيات المصورة، بالرغم من أن صور الرنين resonance forms هذه أو المركبات الصنوية tautomers لا تكون ممثلة في هذه الوثيقة.

في بعض التجسيدات، بسبب التبديل السطحي facile exchange لإسترات البورون boron esters، يمكن تحويل المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة إلى أو توجد في توازن مع الصور البديلة. وفقاً لذلك، في بعض التجسيدات، يمكن أن توجد المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة في توليفة مع واحدة أو أكثر من هذه الصور. على سبيل المثال، كما هو موضح أدناه، يمكن أن توجد المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة في مونو إسترات بورونات حلقية cyclic boronate monoesters بالبنية بالصيغ I، Ia، Ib، Ic، وId أو في صورة ناقصة الحلقة على هيئة أحماض بورونيك بالبنية بالصيغ II، IIa، IIb، IIc، IId، أو يمكن أن توجد على هيئة خليط من الصورتين بناءً على الوسط. في بعض التجسيدات، يمكن أن توجد المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة في صورة حلقية على هيئة مونو إسترات بورونات حلقية بالبنية بالصيغ III، IIIa، وIIIb أو في صورة ناقصة الحلقة على هيئة أحماض بورونيك بالبنية بالصيغ IV، IVa وIVb، أو يمكن أن توجد على هيئة خليط من الصورتين بناءً على الوسط. تم عرض معادلة التوازن النموذجية بين المونو إسترات بورونات الحلقية والصورة ناقصة الحلقة acyclic form من أحماض البورونيك أدناه:

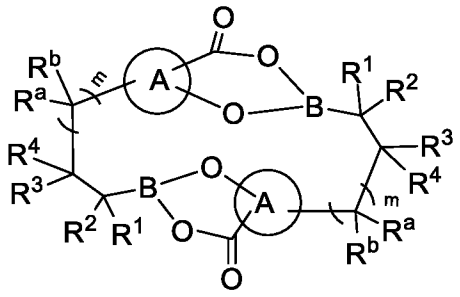


في بعض التجسيدات، يمكن أن توجد المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة في صورة دايميرية حلقية cyclic dimeric form، صورة ترايميرية trimeric form أو صورة تترامرية tetrameric

form. على سبيل المثال، يمكن أن يوجد المركب بالصيغة II في صورة دايميرية (II-A)، صورة ترايميرية (II-B)، أو صورة تترامميرية (II-C):

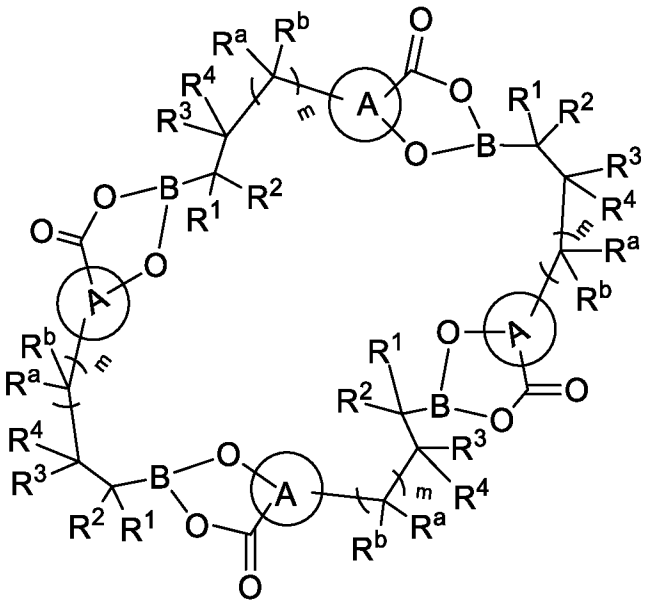


II-B



II-A

، ، أو



II-C

.

التعريفات 5

ما لم يحدد خلاف ذلك، يكون لكل التعبيرات الفنية والعلمية المستخدمة في هذه الوثيقة نفس المعاني كما هي مفهومة بشكل مألوف لأحد ذوي المهارة العادية في الفن. تم تضمين محتويات كل البراءات، والطلبات، والطلبات المنشورة والطلبات الأخرى في هذه الوثيقة كمراجع ما لم يذكر خلاف ذلك. في حالة وجود مجموعة من التعريفات لتعبير في هذه الوثيقة، تسود تلك الموجودة في ذلك القسم ما لم ذكر خلاف ذلك. كما هو مستخدم في الوصف وعناصر الحماية التابعة، تشتمل 10

صيغ المفرد "a"، "an" و"the" على إشارات للجمع ما لم يشير السياق بوضوح إلى خلاف ذلك. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم استخدام الطرق التقليدية للمطياف الكتلي mass spectroscopy، الرنين المغناطيسي النووي nuclear magnetic resonance (NMR)، كروماتوجراف سائل عالي الأداء high performance liquid chromatography (HPLC)، كيمياء بروتين protein chemistry، كيميائية حيوية biochemistry، تقنيات الحمض النووي دي أوكسي ريبوزي deoxyribonucleic acid (DNA) معاود الارتباط الجيني recombinant وعلم العقاقير pharmacology. استخدام "أو" أو "و" يعني "و/ أو" ما لم يذكر خلاف ذلك. علاوة على ذلك، لا يكون استخدام التعبير "بما في ذلك" بالإضافة إلى الصور الأخرى، مثل "تتضمن"، "يتضمن"، و"مضمنة"، مقيداً. كما هو مستخدم في هذ الوصف، سواء فق مصطلح انتقالي أو في جسم عنصر الحماية، يتم تفسير التعبيرات "تشتمل (يشتمل) على" و"تشمل" بأن لها معنى شامل. وعليه، يتم تفسير التعبيرات بشكل مترادف مع المصطلحات "بها على الأقل" أو "تتضمن على الأقل". عند الاستخدام في سياق عملية، يعني التعبير "تشمل" أن العملية تتضمن الخطوات المذكورة على الأقل، ولكن يمكن أن تتضمن خطوات إضافية. عند الاستخدام في سياق مركب، تركيبة، أو جهاز، يشير التعبير "تشمل" إلى أن المركب، التركيبة، أو الجهاز يتضمن السمات أو المكونات المذكورة على الأقل، ولكن يمكن أن تتضمن أيضاً سمات أو مكونات إضافية.

تكون عناوين الأجزاء المستخدمة في هذه الوثيقة لأغراض التنظيم فقط ولا يتم تفسيرها كتقييد للموضوع الحالي الموصوف.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يتم تعريف الاختصارات العضوية المألوفة كما يلي:

Ac	أسيتيل Acetyl
aq.	مائي
Bn	بنزيل Benzyl
Bz	بنزويل Benzoyl
BOC أو Boc	تيرت- بيوتوكسي كربونيل tert-Butoxycarbonyl
°C	درجة الحرارة في درجة مئوية
DCM	داي كلورو ميثان Dichloromethane
DMF	N، N- داي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide

EA	أسيتات إيثيل Ethyl acetate
ESBL	β-لاكتاماز بطيف موسع
Et	إيثيل Ethyl
g	جرام (جرامات)
h أو hr	ساعة (ساعات)
HATU	2-(7- آزا -1H-بنزو ترايازول -1- يل)-1، 1، 3، 3- تترا ميثيل يورونيوم هكسا فلورو فوسفات 2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
iPr	أيزو بروبيل Isopropyl
m أو min	دقيقة (دقائق)
MeCN	أسيتونيتريل Acetonitrile (ACN)
mL	مللي لتر (مللي لترات)
NMR	رنين مغناطيسي نووي
PE	إيثر بترولي Petroleum ether
PG	مجموعة حامية Protecting group
Ph	فينيل Phenyl
rt	درجة حرارة الغرفة
TBDMSCl	تيرت- بيوتيل داي ميثيل سيليل كلوريد tert-Butyldimethylsilyl chloride
TBS	تيرت- بيوتيل داي ميثيل سيليل tert-Butyldimethylsilyl
تيرت، t	ثلاثي
TFA	حمض تراي فلورو أسيتيك Trifluoroacetic acid
THF	تتراهيدرو فيوران Tetrahydrofuran
TLC	كروماتوجراف بطبقة رفيعة Thin-layer chromatography
µL	ميكرو لتر (ميكرو لترات)

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تشير "C_a إلى C_b" أو "C_{a-b}" حيث بها "a" و"b" هي أعداد صحيحة إلى عدد ذرات الكربون carbon atoms في المجموعة المحددة. وعليه، يمكن أن تحتوي

المجموعة على ما بين "a" إلى "b"، حصرياً، ذرات كربون. بالتالي، على سبيل المثال، تشير مجموعات "C_1 إلى C_4 ألكيل" أو "C_{1-4} ألكيل" إلى كل مجموعات الألكيل التي بها من 1 إلى 4 ذرات كربون، وهي، $-CH_3$، $-CH_3CH_2$، $-CH_3CH_2CH_2$، $-(CH_3)_2CH$، $-CH_3CH_2CH_2CH_2$، $-CH_3CH_2CH(CH_3)$ و $-(CH_3)_3C$.

يشير التعبير "هالوجين" أو " هالو halo"، على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، إلى أي من الذرات المستقرة إشعاعياً radio-stable atoms من العمود 7 من الجدول الدوري للعناصر، على سبيل المثال، فلور fluorine، كلور chlorine، برومين bromine، أو يود iodine، مع تفضيل فلور وكلور.

كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكيل" إلى سلسلة هيدروكربون hydrocarbon مستقيمة أو متفرعة تكون مشبعة بالكامل (أي، لا تحتوي على روابط ثنائية أو ثلاثية). يمكن أن يكون بمجموعة الألكيل 1 إلى 20 ذرات كربون (متى ظهرت في هذه الوثيقة، يشير نطاق عددي مثل "1 إلى 20" إلى كل عدد صحيح في النطاق المعطى؛ على سبيل المثال، يشير "1 إلى 20 ذرات كربون" إلى أن مجموعة الألكيل يمكن أن تشتمل على 1 ذرة كربون، 2 ذرات كربون، 3 ذرات كربون،.. الخ.، حتى وبما في ذلك 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي أيضا يغطي ظهور التعبير "ألكيل" مع عدم الأشارة إلى نطاق عددي). يمكن أن تكون مجموعة الألكيل أيضا بحجم متوسط به 1 إلى 10 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكيل أيضا عبارة عن ألكيل أقل به من 1 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تمييز مجموعة الألكيل بـ "C_{1-4} ألكيل" أو تمييزات مشابهة. على سبيل المثال فقط، يشير "C_{1-4} ألكيل" إلى أنه يوجد واحد إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكيل، أي، اختيار سلسلة الألكيل من المجموعة التي تشتمل على ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبيل propyl، أيزو- بروبيل iso-propyl، n- بيوتيل n-butyl، أيزو- بيوتيل iso-butyl، sec- بيوتيل sec-butyl، وt- بيوتيل t-butyl. تشتمل مجموعات الألكيل النمطية، بدون حصر، على ميثيل، إيثيل، بروبيل، أيزو بروبيل، بيوتيل butyl، أيزو بيوتيل، بيوتيل ثلاثي tertiary butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكوكسي" إلى الصيغة OR- حيث R هي ألكيل كما تم تعريفها أعلاه، مثل "C_{1-9} ألكوكسي"، بما في ذلك بدون حصر ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، n- بروبوكسي n-propoxy، 1- ميثيل إيثوكسي 1methylethoxy- (أيزو بروبوكسي

isopropoxy)، n- بيوتوكسي n-butoxy، أيزو- بيوتوكسي iso-butoxy، sec- بيوتوكسي sec-butoxy، وتيرت- بيوتوكسي tert-butoxy، وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكيل ثيو alkylthio" إلى الصيغة SR- حيث R هي ألكيل كما تم تعريفها أعلاه، مثل "C_{1-9} ألكيل ثيو" وما شابه ذلك، بما في ذلك بدون حصر ميثيل ميركابتو methylmercapto، إيثيل ميركابتو ethylmercapto، n- بروبيل ميركابتو n-propylmercapto، 1- ميثيل إيثيل ميركابتو methylethylmercapto1- (أيزو بروبيل ميركابتو isopropylmercapto)، n- بيوتيل ميركابتو n-butylmercapto، أيزو- بيوتيل ميركابتو iso-butylmercapto، sec- بيوتيل ميركابتو sec-butylmercapto، تيرت- بيوتيل ميركابتو tert-butylmercapto، وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكنيل alkenyl" إلى سلسلة هيدروكربون مستقيمة أو متفرعة تحتوي على واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة. يمكن أن يكون بمجموعة الألكنيل 2 إلى 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "ألكنيل" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الألكنيل أيضاً عبارة عن ألكنيل بحجم متوسط بها 2 إلى 9 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكنيل أيضاً عبارة عن ألكنيل أقل بها 2 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الألكنيل بـ "C_{2-4} ألكنيل" أو تسميات مماثلة. على سبيل المثال فقط، تشير "C_{2-4} ألكنيل" إلى وجود اثنين إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكنيل، أي، سلسلة الألكنيل تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من إيثينيل ethenyl، بروبين-1- يل propen-1-yl، بروبين-2- يل propen-2-yl، بروبين-3- يل propen-3-yl، بيوتين-1- يل buten-1-yl، بيوتين-2- يل buten-2-yl، بيوتين-3- يل buten-3-yl، بيوتين-4- يل buten-4-yl، 1- ميثيل -بروبين-1- يل 1-methyl-propen-1-yl-، 2- ميثيل -بروبين-1- يل 2-methyl-propen-1-yl، 1- إيثيل - إيثين-1- يل 1-ethyl-ethen-1-yl-، 2- ميثيل - بروبين-3- يل 2-methyl-propen-3-yl-، بيوتا-1، 3- داينيل buta-1,3-dienyl، بيوتا-1، 2، - داينيل buta-1,2,-dienyl، وبيوتا-1، 2-دايين -4- يل buta-1,2-dien-4-yl. تشتمل مجموعات الألكنيل نمطياً على، بدون حصر، إيثينيل، بروبينيل propenyl، بيوتينيل butenyl، بنتينيل pentenyl، وهكسينيل hexenyl، وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكينيل alkynyl" إلى سلسلة هيدروكربون مستقيمة أو متفرعة تحتوي على واحدة أو أكثر من الروابط الثلاثية. يمكن أن يكون بمجموعة الألكينيل 2 إلى 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "ألكينيل" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الألكينيل أيضاً عبارة عن ألكينيل بحجم متوسط بها 2 إلى 9 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكينيل عبارة عن ألكينيل أقل بها 2 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الألكينيل بـ "C_{2-4} ألكينيل" أو تسميات مماثلة. على سبيل المثال فقط، تشير "C_{2-4} ألكينيل" إلى وجود اثنين إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكينيل، أي، سلسلة الألكينيل تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من إيثينيل ethynyl، بروبين -1- يل propyn-1-yl، بروبين -2- يل propyn-2-yl، بيوتين -1- يل butyn-1-yl، بيوتين -3- يل butyn-3-yl، بيوتين -4- يل butyn-4-yl، و2- بيوتينيل 2butynyl-. تتضمن مجموعات ألكينيل نمطية على، بدون حصر، إيثينيل، بروبينيل propynyl، بيوتينيل butynyl، بنتينيل pentynyl، وهكسينيل hexynyl، وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكيل غير متجانسة heteroalkyl" إلى سلسلة هيدروكربون مستقيمة أو متفرعة تحتوي على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة heteroatoms، أي، عنصر بخلاف الكربون، بما في ذلك بدون حصر، نيتروجين، أكسجين وكبريت، في سلسلة الجزيئات الرئيسية. يمكن أن يكون بمجموعة الألكيل غير المتجانسة 1 إلى 20 ذرة كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "ألكيل غير متجانسة" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الألكيل غير المتجانسة أيضاً عبارة عن ألكيل غير متجانسة بحجم متوسط بها 1 إلى 9 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكيل غير المتجانسة أيضاً عبارة عن ألكيل غير متجانسة أقل بها 1 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الألكيل غير المتجانسة بـ "C_{1-4} ألكيل غير متجانسة heteroalkyl C_{1-4}" أو تسميات مماثلة. يمكن أن تحتوي مجموعة الألكيل غير المتجانسة على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة. على سبيل المثال فقط، تشير "C_{1-4} ألكيل غير متجانسة" إلى وجود واحدة إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكيل غير المتجانسة وعلى نحو إضافي واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة في سلسلة الجزيئات الرئيسية.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكيلين alkylene" إلى مجموعة كيميائية ثنائية الشق مشبعة بالكامل بسلسلة متفرعة، أو مستقيمة تحتوي على كربون carbon فقط ويتم ربط الهيدروجين بباقي الجزيء عن طريق نقطتي ارتباط (أي، ألكان دايل alkanediyl). يمكن أن يكون بمجموعة الألكيلين 1 إلى 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير ألكيلين حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الألكيلين أيضاً عبارة عن ألكيلين بحجم متوسط بها 1 إلى 9 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكيلين أيضاً عبارة عن ألكيلين أقل بها 1 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الألكيلين بـ "C_{1-4} ألكيلين C_{1-4} alkylene" أو تسميات مماثلة. على سبيل المثال فقط، تشير "C_{1-4} ألكيلين" إلى وجود واحدة إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكيلين، أي، سلسلة الألكيلين تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من ميثيلين methylene، إيثيلين ethylene، إيثان-1، 1- دايل ethan-1,1-diyl، بروبيلين propylene، بروبان -1، 1- دايل propan-1,1-diyl، بروبان -2، 2- دايل propan-2,2-diyl، 1- ميثيل - إيثيلين methyl-ethylene1-، بيوتيلين butylene، بيوتان-1، 1- دايل butan-1,1-diyl، بيوتان-2، 2- دايل butan-2,2-diyl، 2- ميثيل - بروبان -1، 1- دايل methyl-propan-1,1-diyl2-، 1- ميثيل - بروبيلين methyl-propylene1-، 2- ميثيل - بروبيلين methyl-propylene2-، 1، 1- داي ميثيل - إيثيلين dimethyl-ethylene1-,1-، 1، 2- داي ميثيل - إيثيلين dimethyl-ethylene1-,2-، و1- إيثيل - إيثيلين ethyl-ethylene1-.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "ألكنيلين alkenylene" إلى مجموعة كيميائية ثنائية الشقة di-radical بسلسلة مستقيمة أو متفرعة تحتوي على كربون وهيدروجين فقط وتحتوي على رابطة كربون-كربون carbon-carbon مزدوجة على الأقل يتم ربطها بباقي الجزيء عن طريق نقطتي ارتباط. يمكن أن يكون بمجموعة الألكنيلين 2 إلى 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير ألكنيلين حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الألكنيلين أيضاً عبارة عن ألكنيلين بحجم متوسط بها 2 إلى 9 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الألكنيلين أيضاً عبارة عن ألكنيلين أقل بها 2 إلى 4 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الألكنيلين بـ "C_{2-4} ألكنيلين C_{2-4} alkenylene" أو تسميات مماثلة. على سبيل المثال فقط، تشير "C_{2-4} ألكنيلين" إلى وجود اثنين إلى أربع ذرات كربون في سلسلة الألكنيلين، أي، سلسلة الألكنيلين تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من إيثينيلين ethenylene، إيثين-1، 1- دايل

ethen-1,1-diyl، بروبينيلين propenylene، بروبين-1، 1- داييل propen-1,1-diyl، بروب-2- إين-1، 1- داييل prop-2-en-1,1-diyl، 1- ميثيل - إيثينيلين 1methyl-ethenylene-، بيوت-1- إنيلين but-1-enylene، بيوت-2- إنيلين but-2-enylene، بيوت-1، 3- داينيلين but-1,3-dienylene، بيوتين-1، 1- داييل buten-1,1-diyl، بيوت-1، 3-داين -1، 1- داييل but-1,3-dien-1,1-diyl، بيوت-2- إين-1، 1- داييل but-2-en-1,1-diyl، بيوت-3- إين-1، 1- داييل but-3-en-1,1-diyl، 1- ميثيل - بروب-2- إين-1، 1- داييل 1-methyl-prop-2-en-1,1-diyl، 2- ميثيل - بروب-2- إين-1، 1- داييل 2-methyl-prop-2-en-1,1-diyl، 1- إيثيل - إيثينيلين 1ethyl-ethenylene-، 1، 2- داي ميثيل - إيثينيلين 1,2-dimethyl-ethenylene-، 1- ميثيل - بروبينيلين 1methyl-propenylene-، 2- ميثيل - بروبينيلين 2methyl-propenylene-، 3- ميثيل - بروبينيلين 3-methyl-propenylene، 2- ميثيل -بروبين-1، 1- داييل 2methyl-propen-1,1-diyl-، و2، 2- داي ميثيل - إيثين-1، 1- داييل 2,2-dimethyl-ethen-1,1-diyl.

يشير التعبير "عطري aromatic" إلى حلقة أو نظام حلقي به نظام pi إلكترون مترافق conjugated pi electron system وتتضمن كلاً من مجموعات عطرية كربوسيكليك carbocyclic aromatic (على سبيل المثال، فينيل) ومجموعات عطرية حلقية غير متجانسة heterocyclic aromatic (على سبيل المثال، بيريدين pyridine). يتضمن التعبير مجموعات أحادية الحلقة monocyclic أو عديدة الحلقات بحلقة مندمجة polycyclic fused-ring (أي، حلقات حيث تشارك أزواج متجاورة من الذرات) بشرط أن النظام الحلقي بالكامل يكون حلقي.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "أريل aryl" إلى حلقة عطرية أو نظام حلقي (أي، اثنتين أو أكثر من الحلقات المندمجة حيث تشارك ذرتين كربون متجاورتين) تحتوي عل كربون فقط في السلسلة الرئيسية بالحلقة. عندما تكون الأريل عبارة عن نظام حلقي، تكون كل حلقة في النظام عطرية. يمكن أن يكون بمجموعة الأريل 6 إلى 18 ذرة كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "أريل" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. في بعض التجسيدات، يكون بمجموعة الأريل 6 إلى 10 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الأريل بـ "C_{6-10} أريل"، "C_6 أو C_{10} أريل"، أو تسميات مماثلة. تتضمن أمثلة مجموعات الأريل، بدون حصر، فينيل، نافثيل naphthyl، أزولينيل azulenyl، وأنثراسينيل anthracenyl.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "أريل أوكسي aryloxy" و"أريل ثيو arylthio" إلى RO- و RS-، حيث بها R هي أريل كما تم تعريفها أعلاه، مثل "C_{6-10} أريل أوكسي aryloxy" أو "C_{6-10} أريل ثيو arylthio" وما شابه ذلك، بما في ذلك بدون حصر فينيل أوكس.

تكون "أرالكيل aralkyl" أو "أريل ألكيل arylalkyl" عبارة عن مجموعة أريل متصلة، على هيئة مجموعة استبدال، عن طريق مجموعة ألكيلين، مثل "C_{7-14} أرالكيل aralkyl" وما شابه ذلك، بما في ذلك بدون حصر بنزيل، 2- فينيل إيثيل phenylethyl2-، 3- فينيل بروبيل 3-phenylpropyl، ونافثيل ألكيل naphthylalkyl. في بعض الحالات، تكون مجموعة الألكيلين عبارة عن مجموعة ألكيلين أقل (أي، مجموعة C_{1-4} ألكيلين).

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "أريل غير متجانسة" إلى حلقة عطرية أو نظام حلقي (أي، اثنتين أو أكثر من الحلقات المندمجة التي تشارك ذرتين متجاورتين) حيث تحتوي على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة، أي، عنصر بخلاف الكربون، بما في ذلك بدون حصر، نيتروجين، أكسجين وكبريت، في السلسلة الرئيسية بالحلقة. عندما تكون الأريل غير المتجانسة عبارة عن نظام حلقي، تكون كل حلقة في النظام عطرية. يمكن أن يكون بمجموعة الأريل غير المتجانسة 5-18 ذرة بالحلقة (أي، عدد الذرات التي تكوّن السلسلة الرئيسية بالحلقة، بما في ذلك ذرات كربون وذرات غير متجانسة)، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "أريل غير متجانسة" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. في بعض التجسيدات، يكون بمجموعة الأريل غير المتجانسة 5 إلى 10 ذرات بالحلقة أو 5 إلى 7 ذرات بالحلقة. يمكن تسمية مجموعة الأريل غير المتجانسة بـ "أريل غير متجانسة بها 5-7 ذرات"، "أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات"، أو تسميات مماثلة. تتضمن أمثلة حلقات أريل غير متجانسة، بدون حصر، فوريل furyl، ثينيل thienyl، فثالازينيل phthalazinyl، بيروليل pyrrolyl، أوكسازوليل oxazolyl، ثيازوليل thiazolyl، إيميدازوليل imidazolyl، بيرازوليل pyrazolyl، أيزوكسازوليل pyrazolyl، أيزو ثيازوليل isothiazolyl، ترايازوليل triazolyl، ثيادايازوليل thiadiazolyl، بيريدينيل pyridinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيريميدينيل pyrimidinyl، بيرازينيل pyrazinyl، ترايازينيل triazinyl، كينولينيل quinolinyl، أيزوكينولينيل isoquinlinyl، بنزيميدازوليل benzimidazolyl،

بنزوكسازوليل benzoxazolyl، بنزو ثيازوليل benzothiazolyl، إندوليل indolyl، أيزو إندوليل isoindolyl، وبنزو ثينيل benzothienyl.

تكون "أرالكيل غير متجانسة heteroaralkyl" أو "أريل غير متجانسة ألكيل heteroarylalkyl" هي مجموعة أريل غير متجانسة متصلة، على هيئة مجموعة استبدال، عن طريق مجموعة ألكيلين. تتضمن الأمثلة بدون حصر 2- ثينيل ميثيل thienylmethyl2-، 3- ثينيل ميثيل 3-thienylmethyl، فوريل ميثيل furylmethyl، ثينيل إيثيل thienylethyl، بيروليل ألكيل pyrrolylalkyl، بيريديل ألكيل pyridylalkyl، أيزوكسازوليل ألكيل isoxazollylalkyl، وإيميدازوليل ألكيل imidazolylalkyl. في بعض الحالات، تكون مجموعة الألكيلين هي مجموعة ألكيلين أقل (أي، مجموعة C_{1-4} ألكيلين).

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "كربو سيكليل" إلى حلقة حلقية غير عطرية أو نظام حلقي يحتوي على ذرات كربون فقط في سلسلة النظام الحلقي الأساسية. عندما تكون الكربو سيكليل هي نظام حلقي، يمكن تجميع اثنين أو أكثر من الحلقات سوياً بطريقة مندمجة، مجسرة أو متصلة سبيرو spiro. يمكن أن يكون بالكربو سيكليلات أي درجة من التشبيع بشرط أن حلقة واحدة عى الأقل في نظام حلقي لا تكون عطرية. بالتالي، تشتمل كربو سيكليلات Carbocyclyls على سيكلو ألكيلات cycloalkyls، سيكلو ألكنيلات cycloalkenyls، وسيكلو ألكينيلات cycloalkynyls. يمكن أن يكون بمجموعة الكربو سيكليل 3 إلى 20 ذرات كربون، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "كربو سيكليل" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة الكربو سيكليل أيضاً عبارة عن كربو سيكليل بحجم متوسط به 3 إلى 10 ذرات كربون. يمكن أن تكون مجموعة الكربو سيكليل أيضاً عبارة عن كربو سيكليل بها 3 إلى 6 ذرات كربون. يمكن تسمية مجموعة الكربو سيكليل بـ "C_{3-6} كربو سيكليل C_{3-6} carbocyclyl" أو تسميات مماثلة. تتضمن أمثلة حلقات كربو سيكليل، بدون حصر، سيكلو بروبيل cyclopropyl، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl، سيكلو هكسيل cyclohexyl، سيكلو هكسينيل cyclohexenyl، 2، 3- داي هيدرو – إندين 2,3-dihydro-indene-، باي سيكيل [2.2.2] أوكتانيل bicyclo[2.2.2]octanyl، أدامانتيل adamantyl، وسبيرو[4.4] نونانيل spiro[4.4]nonanyl.

تكون "(كربو سيكليل) ألكيل carbocyclyl)alkyl)" عبارة عن مجموعة كربو سيكليل متصلة، على هيئة مجموعة استبدال، عن طريق مجموعة ألكيلين، مثل "C_{4-10} (كربو سيكليل) ألكيل C_{4-10} carbocyclyl)alkyl)" وما شابه ذلك، بما في ذلك بدون حصر، سيكلو بروبيل ميثيل cyclopropylmethyl، سيكلو بيوتيل ميثيل cyclobutylmethyl، سيكلو بروبيل إيثيل cyclopropylethyl، سيكلو بروبيل بيوتيل cyclopropylbutyl، سيكلو بيوتيل إيثيل cyclobutylethyl، سيكلو بروبيل أيزو بروبيل cyclopropylisopropyl، سيكلو بنتيل ميثيل cyclopentylmethyl، سيكلو بنتيل إيثيل cyclopentylethyl، سيكلو هكسيل ميثيل cyclohexylmethyl، سيكلو هكسيل إيثيل cyclohexylethyl، سيكلو هبتيل ميثيل cycloheptylmethyl، وما شابه ذلك. في بعض الحالات، تكون مجموعة الألكيلين عبارة عن مجموعة ألكيلين أقل.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تشير "سيكلو ألكيل" إلى حلقة كربوسيكليل مشبعة بالكامل أو نظام حلقي. تتضمن الأمثلة سيكلو بروبيل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل، وسيكلو هكسيل.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تشير "سيكلو ألكنيل cycloalkenyl" إلى حلقة كربو سيكليل أو نظام حلقي بها رابطة مزدوجة واحدة على الأقل، حيث لا تكون أي حلقة في النظام الحلقي عطرية. يكون مثال هو سيكلو هكسينيل.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "سيكليل غير متجانسة" إلى حلقة حلقية غير عطرية أو نظام حلقي يحتوي على ذرة غير متجانسة على الأقل في السلسلة الرئيسية بالحلقة. يمكن توصيل السيكليلات غير المتجانسة سوياً بطريقة مندمجة، مجسرة أو سبيرو متصلة. يمكن أن يكون للسيكليلات غير المتجانسة أي درجة تشبع بشرط أن حلقة واحدة على الأقل في النظام الحلقي يكون غير عطري. يمكن أن توجد الذرة (الذرات) غير المتجانسة في أي حلقة غير عطرية أو عطرية في النظام الحلقي. يمكن أن يكون بمجموعة السيكليل غير المتجانسة بها 3 إلى 20 ذرة بالحلقة (أي، عدد الذرات التي تكوّن السلسلة الرئيسية بالحلقة، بما في ذلك ذرات كربون وذرات غير متجانسة)، بالرغم من أن التعريف الحالي يغطي أيضاً ظهور التعبير "سيكليل غير متجانسة" حيث لم يتم تحديد نطاق عددي. يمكن أن تكون مجموعة السيكليل غير المتجانسة أيضاً عبارة عن سيكليل غير متجانسة بحجم متوسط به 3 إلى 10 ذرات بالحلقة. يمكن أن تكون مجموعة السيكليل غير المتجانسة أيضاً عبارة عن سيكليل غير متجانسة بها 3 إلى 6 ذرات بالحلقة. يمكن تسمية

مجموعة السيكليل غير المتجانسة بـ " سيكليل غير متجانسة بها 3-6 ذرات" أو تسميات مماثلة. في سيكليلات غير متجانسة أحادية الحلقة بها ست ذرات مفضلة، يتم اختيار الذرة (الذرات) غير المتجانسة من واحدة إلى ثلاثة من O، N أو S، وفي سيكليلات غير متجانسة أحادية الحلقة بها خمس ذرات مفضلة، يتم اختيار الذرة (الذرات) غير المتجانسة من واحدة أو اثنين من الذرات غير المتجانسة المنتقاة من O، N، أو S. تشتمل أمثلة حلقات السيكليل غير المتجانسة على، بدون حصر، أزيبينيل azepinyl، أكريدينيل acridinyl، كربازوليل carbazolyl، سينولينيل cinnolinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، إيميدازولينيل imidazolinyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، مورفولينيل morpholinyl، أوكسيرانيل oxiranyl، أوكسيبانيل oxepanyl، ثيبانيل thiepanyl، بيبريدينيل piperidinyl، بيبرازينيل piperazinyl، دايوكسو بيبرازينيل dioxopiperazinyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، بيروليدونيل pyrrolidonyl، بيروليديونيل pyrrolidionyl، 4-بيبريدونيل piperidonyl4-، بيرازولينيل pyrazolinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، 1، 3- دايوكسينيل dioxinyl1-،3، 1، 3- دايوكسانيل dioxanyl1-،3، 1، 4- دايوكسينيل dioxinyl1-،4، 1، 4- دايوكسانيل dioxanyl1-،4، 1، 3- أوكساثيانيل oxathianyl1-،3، 1، 4- أوكسا ثينيل 1-4, oxathiinyl، 1، 4- أوكساثيانيل oxathianyl1-،4 H2-1، 2- أوكسازينيل 2-1,2 H-oxazinyl، ترايوكسانيل trioxanyl، هكسا هيدرو -1، 3، 5- ترايازينيل hexahydro-1,3,5- triazinyl، 1، 3- دايوكسوليل dioxolyl1-،3، 1، 3- دايوكسولانيل dioxolanyl1-،3، 1، 3- داي ثيوليل dithiolyl1-،3، 1، 3-داي ثيولانيل dithiolanyl1-،3، أيزوكسازولينيل isoxazolinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، أوكسازولينيل oxazolinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أوكسازوليدينونيل oxazolidinonyl، ثيازولينيل thiazolinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، 1، 3- أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl1-،3، إندولينيل indolinyl، أيزو إندولينيل isoindolinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، تترا هيدروبيرانيل tetrahydropyranyl، تتراهيدرو ثيو فينيل tetrahydrothiophenyl، تتراهيدرو ثيو بيرانيل tetrahydrothiopyranyl، تتراهيدرو -1، 4- ثيازينيل tetrahydro-1,4-thiazinyl، ثيا مورفولينيل thiamorpholinyl، داي هيدرو بنزو فيورانيل dihydrobenzofuranyl، بنزو إيميدازوليدينيل benzimidazolidinyl، وتتراهيدرو كينولينيل tetrahydroquinoline.

تكون "(سيكليل غير متجانسة) ألكيل heterocyclyl)alkyl)" هي مجموعة سيكليل غير متجانسة متصلة، على هيئة مجموعة استبدال، عن طريق مجموعة ألكيلين. تشتمل الأمثلة، بدون حصر، على إيميدازولينيل ميثيل imidazolinylmethyl وإندولينيل إيثيل indolinylethyl.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "أسيل" إلى C(=O)R–، حيث يتم اختيار R من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، هالوجين، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات بها استبدال اختياري، و3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة. تتضمن الأمثلة غير الحصرية فورميل formyl، أسيتيل، بروبانويل propanoyl، بنزويل، وأكريل acryl.

يشير التعبير مجموعة "O– كربوكسي" إلى مجموعة "OC(=O)R–" حيث بها R تكون منتقاة من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، هالوجين، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات بها استبدال اختياري، و3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "C– كربوكسي" إلى مجموعة "C(=O)OR–" حيث بها R تكون منتقاة من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات بها استبدال اختياري، و3–10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة. تتضمن أمثلة غير حصرية على كربوكسيل (أي، C(=O)OH–).

تشير مجموعة "سيانو" إلى مجموعة "CN–".

تشير سياناتو cyanato" إلى مجموعة "OCN–".

تشير مجموعة "أيزو سياناتو isocyanato" إلى مجموعة "NCO–".

تشير مجموعة "ثيو سياناتو thiocyanato" إلى مجموعة "SCN–".

تشير مجموعة "أيزو ثيو سياناتو isothiocyanato" إلى مجموعة "NCS–".

تشير مجموعة "سلفينيل" إلى مجموعة "$-S(=O)R$" حيث بها R تكون منتقاة من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "سلفونيل" إلى مجموعة "$-SO_2R$" حيث بها R تكون منتقاة من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "S-سلفونأميدو" إلى مجموعة "$-SO_2NR_AR_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "N-سلفونأميدو" إلى مجموعة "$-N(R_A)SO_2R_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "C- أميدو" إلى مجموعة "$-C(=O)NR_AR_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-

10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "N- أميدو" إلى مجموعة "$-N(R_A)C(=O)R_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{1-6} ألكوكسي بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "O-كربواميل O-carbamyl" إلى مجموعة "$-OC(=O)NR_AR_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل، C_{2-6} ألكنيل، C_{2-6} ألكينيل، C_{3-7} كربو سيكليل، C_{6-10} أريل، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، و5-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "N-كربواميل N-carbamyl" إلى مجموعة "$-N(R_A)OC(=O)R_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل، C_{2-6} ألكنيل، C_{2-6} ألكينيل، C_{3-7} كربو سيكليل، C_{6-10} أريل، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، و5-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "O- ثيو كربواميل O-thiocarbamyl" إلى مجموعة "$-OC(=S)NR_AR_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل، C_{2-6} ألكنيل، C_{2-6} ألكينيل، C_{3-7} كربو سيكليل، C_{6-10} أريل، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، و5-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "N- ثيو كربواميل N-thiocarbamyl" إلى مجموعة "$-N(R_A)OC(=S)R_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل، C_{2-6} ألكنيل، C_{2-6} ألكينيل، C_{3-7} كربو سيكليل، C_{6-10} أريل، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، و5-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كما هو موصوف في هذه الوثيقة.

تشير مجموعة "أمينو" إلى مجموعة "$-NR_AR_B$" حيث بها R_A وR_B كل منها بشكل مستقل منتقى من هيدروجين، هالوجين، C_{1-6} ألكيل بها استبدال اختياري، C_{2-6} ألكنيل بها استبدال اختياري،

C_{2-6} ألكينيل بها استبدال اختياري، C_{3-7} كربو سيكليل بها استبدال اختياري، C_{6-10} أريل بها استبدال اختياري، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات بها استبدال اختياري، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري كما هو موصوف في هذه الوثيقة. تتضمن أمثلة غير حصرية على أمينو حر (أي، $-NH_2$).

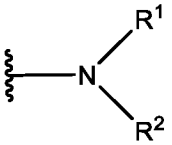
تشير مجموعة "أمينو ألكيل aminoalkyl" إلى مجموعة أمينو متصلة عن طريق مجموعة ألكيلين. تشير مجموعة "ألكوكسي ألكيل alkoxyalkyl" إلى مجموعة ألكوكسي متصلة عن طريق مجموعة ألكيلين، مثل "C_{2-8} ألكوكسي ألكيل C_{2-8} alkoxyalkyl" وما شابه ذلك.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يتم اشتقاق مجموعة بها استبدال من المجموعة الأصلية التي ليس بها استبدال التي بها تم تبديل واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بذرة أو مجموعة أخرى. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، عند اعتبار مجموعة "بها استبدال"، يكون المقصود أن المجموعة تكون بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال بشكل مستقل منتقاة من C_1-C_6 ألكيل C_1-C_6 alkyl، C_1-C_6 ألكنيل C_1-C_6 alkenyl، C_1-C_6 ألكينيل C_1-C_6 alkynyl، C_1-C_6 ألكيل غير متجانسة C_1-C_6 heteroalkyl، C_3-C_7 كربو سيكليل C_3-C_7 carbocyclyl (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، C_3-C_7- كربو سيكليل -C_1-C_6- ألكيل (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، 3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة -C_1-C_6- ألكيل (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، أريل (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، أريل (C_1-C_6) ألكيل (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات (C_1-C_6) ألكيل (بها استبدال اختياري باستخدام هالو، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6 هالو ألكيل، وC_1-C_6 هالو ألكوكسي)، هالو، سيانو، هيدروكسي، C_1-C_6 ألكوكسي، C_1-C_6

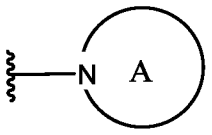
ألكوكسي (C_1–C_6) ألكيل alkoxy(C_1–C_6)alkyl C_1–C_6 (أي، إيثر ether)، أريل أوكسي، سلفهيدريل (ميركابتو)، هالو (C_1–C_6) ألكيل (على سبيل المثال، $-CF_3$)، هالو (C_1–C_6) ألكوكسي (على سبيل المثال، $-OCF_3$)، C_1–C_6 ألكيل ثيو، أريل ثيو، أمينو، أمينو (C_1–C_6) ألكيل، نيترو nitro، O–كربامیل، N–كربامیل، O– ثيو كربامیل، N– ثيو كربامیل، C– أميدو، N– أميدو، S–سلفونأميدو، N–سلفونأميدو، C– كربوكسي، O– كربوكسي، أسيل، سياناتو، أيزو سياناتو، ثيو سياناتو، أيزو ثيو سياناتو، سلفينيل، سلفونيل، وأوكسو oxo (=O). متى تم وصف مجموعة بـ "بها استبدال اختياري" فإن المجموعة يمكن أن تكون بها استبدال باستخدام مجموعات الاستبدال أعلاه.

يكون من المفهوم أن شق معين يحدد تعريفات يمكن أن يتضمن إما شق واحد أو شق ثنائي، بناءً على السياق. على سبيل المثال، عندما تتطلب مجموعة استبدال نقطتين ارتباط بباقي الجزيء، يكون من المفهوم أن مجموعة الاتسبدال تكون ثنائية الشق. على سبيل المثال، تشتمل مجموعة استبدال معرفة بألكيل تتطلب نقطتي ارتباط على شقوق ثنائية مثل $-CH_2-$، $-CH_2CH_2-$، $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$، وما شابه ذلك. تشير تعريفات تحدد شق أخرى بوضوح إلى أن الشق يكون ثنائي الشق مثل "ألكيلين" أو "ألكنيلين".

عندما ذكر مجموعتي R لتشكيل حلقة (على سبيل المثال، حلقة كربو سيكليل، سيكليل غير متجانسة، أريل، أو أريل غير متجانسة) "بالترافق مع الذرة التي ترتبط بها"، تعني أن الوحدة المجمعة للذرة ومجموعتي R تكون هي الحلقة المذكورة. لا يتم تقييد الحلقة بصورة أخرى بتعريف كل مجموعة R عندما تظهر بشكل مستقل. على سبيل المثال، عند وجود الركيزة التالية:

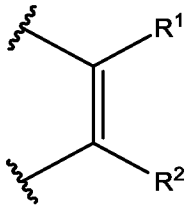


وR^1 وR^2 تكون معرفة حيث يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من هيدروجين وألكيل، أو R^1 وR^2 بالترافق مع النيتروجين التي ترتبط بها تشكل سيكليل غير متجانسة، يعني ذلك أن R^1 وR^2 يمكن أن تكون منتقاة من هيدروجين أو ألكيل، أو على نحو بديل، يكون للبنية الفرعية البنية:

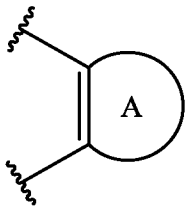


عندما تكون الحلقة A هي حلقة أريل غير متجانسة تحتوي على النيتروجين المصوّر.

بالمثل، عندما ذكر أن مجموعتين R "متجاورتين" تشكل حلقة "بالترافق مع الذرة التي ترتبط بها"، يعني ذلك أن الوحدة المجمعة للذرات، الروابط المتداخلة، ومجموعتي R هي الحلقة المذكورة. على سبيل المثال، عندما توجد البنية الفرعية التالية:

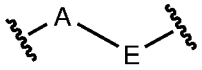


وR^1 وR^2 تكون معرفة حيث يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من هيدروجين وألكيل، أو R^1 وR^2 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل أريل أو كربوسيكليل، يعني ذلك أن R^1 وR^2 يمكن أن تكون منتقاة من هيدروجين أو ألكيل، أو على نحو بديل، يكون للبنية الفرعية البنية:



حيث A هي حلقة أريل أو كربوسيكليل تحتوي على الرابطة المزدوجة المصورة.

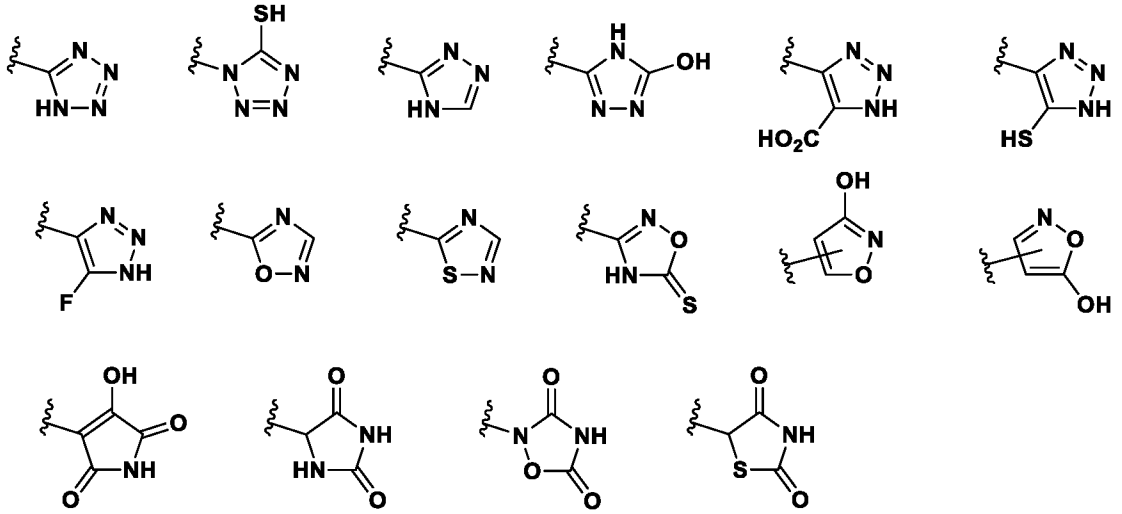
متى تم تصوير مجموعة استبدال على هيئة شق ثنائي (أي، به نقطتي ارتباط بباقي الجزيء)، يكون من المفهوم أن مجموعة الاستبدال يمكن ربطها في أي تصميم اتجاهي ما لم يشار إلى خلاف ذلك. بالتالي، على سبيل المثال، تشتمل مجموعة استبدال مصورة بـ –AE– أو



على مجموعة الاستبدال الموجهة بحيث يتم ربط A عند نقطة الارتباط اليسرى بالجزيء بالإضافة إلى الحالة التي بها يتم ربط A بنقطة الربط اليمنى بالجزيء.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تكون "مماثلات فراغية isosteres" بمجموعة كيميائية عبارة عن مجموعات كيميائية أخرى تظهر نفس الخواص أو خواص مشابهة. على سبيل المثال، تكون تترازول عبارة عن مماثل فراغي لحمض كربوكسيلي لأنه يحاكي خواص كربوكسيليك حتى بالرغم من أن كل منها يكون له صياغات جزيئية مختلفة جداً. تكون تترازول هي أحد الاستبدالات المتماثلة فراغياً المتاحة الكثيرة للحمض الكربوكسيلي. تشتمل المماثلات الفراغية للحمض الكربوكسيلي الأخرى على $-SO_3H$، $-SO_2HNR$، $-PO_2(R)_2$، $-PO_3(R)_2$، $-CONHNHSO_2R$، $-COHNSO_2R$، و–CONRCN–، حيث R تكون منتقاة من هيدروجين، C_{1-6} ألكيل، C_{2-6} ألكنيل،

C_{2-6} ألكينيل، C_{3-7} كربو سيكليل، C_{6-10} أريل، أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات، و3-10 ذرات سيكليل غير متجانسة، كما هو موصوف في هذه الوثيقة. بالإضافة لذلك، يمكن أن تشتمل مماثلات فراغية لحمض كربوكسيليك على كربوسيكيلات بها 5-7 ذرات أو حلقات غير متجانسة تحتوي على أي توليفة من CH_2، O، S، أو N في أي حالة أكسدة oxidation state مستقرة كيميائياً، حيث تكون أي من ذرات بنية الحلقة المذكورة بها استبدال اختياري في واحد أو أكثر من المواضع. تكون البنيات التالية عبارة عن أمثلة غير حصرية لمماثلات فراغية كربوسيكليك وحلقية غير متجانسة مقترحة. يمكن أن تكون ذرات بنية الحلقة المذكورة بها استبدال اختياري عند واحد أو أكثر من المواضع حيث R تكون كما تم تعريفها أعلاه.



تم أيضاً اقتراح أنه عند إضافة مجموعات استبدال كيميائية إلى مماثل فراغي لكربوكسيليك، يحفظ المركب خواص مماثل فراغي للكربوكسيليك. تم اقتراح أنه عندما يكون مماثل فراغي للكربوكسيليك به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من الأجزاء المنتقاة من R كما تم تعريفها أعلاه، فإنه يتم اختيار الاستبدال وموضع الاستبدال بحيث لا يزيل خواص الماثل الحراري للحمض الكربوكسيلي للمركبات. بالمثل، تم أيضاً اقتراح أن استبدال واحدة أو أكثر من مجموعات استبدال R عندما يكون مماثل فراغي لحمض كربوكسيليك كربو سيكيليك أو حلقي غير متجانس ليس استبدال عند واحد أو أكثر من الذرة (الذرات) التي تحفظ أو تكون مدمجة بخواص تماثل فراغي للحمض الكربوكسيلي بالمركب، إذا قامت مجموعة (مجموعات) الاستبدال بتدمير الخواص الفراغية المتماثلة للحمض الكربوكسيلي للمركب.

يتم اقتراح المماثلات الفراغية للحمض الكربوكسيلي الأخرى غير الممثلة بالتحديد في هذه المواصفة أيضاً.

يشير "خاضع" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، إلى إنسان أو كائن ثديي غير البشر، على سبيل المثال، كلب، قط، فأر، جرذ، بقرة، خروف، خنزير، ماعز، كائن رئيسي غير البشر أو طائر، على سبيل المثال، دجاجة، بالإضافة إلى أي فقاريات vertebrate أو لافقاريات invertebrate أخرى.

يتم استخدام التعبير "كائن ثديي" في سياقه الحيوي المعتاد. بالتالي، تتضمن بالتحديد، بدون حصر، الرئيسيات، بما في ذلك القرود (الشامبانزي، القرد، النسناس) والبشر، الماشية، الخيول، الخروف، الماعز، الخنازير، الأرانب، الكلاب، القطط، القوارض، الجرذان، الفئران، خنازير غينيا، أو ما شابه ذلك.

يشتمل التعبير "مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً" أو "سواغ مقبول صيدلانياً" على أي وكل المذيبات solvents، وسائط التشتيت dispersion media، الطلاءات، المضادات البكتيرية وعوامل مضادة للفطريات، عوامل متساوية التأثير isotonic ومؤخر للامتصاص absorption delaying وما شابه ذلك. يكون استخدام هذه الوسائط والعوامل للمواد الفعّالة صيدلانياً معروف جيداً في المجال. باستثناء ما يتعلق بأي وسط أو عامل تقليدي غير متوافق مع المكون الفعّال، يتم اقتراح استخدامه في التركيبات العلاجية. بالإضافة لذلك، يمكن تضمين مواد مساعدة مختلفة مثل تلك المستخدمة بشكل مألوف في المجال. تم وصف اعتبارات تضمين المكونات المختلفة في تركيبات صيدلانية، على سبيل المثال، في Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

يخفف تأثير علاجي، إلى حدٍ ما، واحد أو أكثر من أعراض مرض أو حالة مرضية، ويتضمن علاج مرض أو حالة مرضية. يشير "علاج" إلى أن أعراض مرض أو حالة مرضية يتم إزالتها؛ مع ذلك، يمكن أن توجد تأثيرات طويلة المدى أو دائمة حتى بعد الحصول على علاج (مثل تلف نسيج ممتد extensive tissue damage).

يشير التعبير "علاج"، "معالجة" أو "يعالج"، على النحو المستخدم في هذه الوثيقة إلى إعطاء مركب أو تركيبة صيدلانية إلى خاضع للأغراض الوقائية و/ أو العلاجية. يشير التعبير "معالجة وقائية prophylactic treatment" إلى علاج خاضع لم يظهر أعراض مرض أو حالة مرضية، ولكن يكون

عرضة لـ، أو بصورة أخرى بخطر، مرض أو حالة مرضية معينة، بالتالي تقوم المعالجة بخفض احتمالية تطوور المرض أو الحالة المرضية بالمريض. يشير التعبير "معالجة علاجية therapeutic treatment" إلى إعطاء المعالجة إلى خاضع يعاني بالفعل من مرض أو حالة مرضية.

عندما يكون بالمركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة مركز كيرالي واحد على الأقل، يمكن أن توجد على هيئة متشاكلات ومزدوجات تجاسم مستقلة أو على هيئة خلائط من هذه الأيزومرات، بما في ذلك راسيمات. يتم تحقيق فصل الأيزومرات المستقلة أو التخليق الانتقائي للأيزومرات المستقلة عن طريق تطبيق طرق مختلفة حيث تكون معروفة جيداً للعاملين بالمجال. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم تضمين كل هذه الأيزومرات والخلائط منها في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة. علاوة على ذلك، يمكن أن توجد المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة في واحدة أو أكثر من الصور البلورية أو غير البلورية. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم تضمين كل هذه الوصور في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة بما في ذلك أي صور عديدة التشكيل. بالإضافة لذلك، يمكن أن تشكل بعض المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة ذوابات مع الماء (أي، هيدرات) أو مذيبات عضوية مألوفة. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يتم تضمين هذه الذوابات في مجال المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة.

سوف يدرك الممارس الماهر أن بعض البنيات الموصوفة في هذه الوثيقة يمكن أن تكون عبارة عن صور رنين أو مركبات صنوية من المركبات التي يمكن تمثيلها بشكل واضح بواسطة البنيات الكيميائية الأخرى، حتى عندما تكون حركية؛ يدرك الممارس أن هذه البنيات يمكن أن تمثل فقط جزء صغير جداً من عينة من هذا المركب (المركبات). يتم اعتبار هذه المركبات ضمن مجال البنيات المصورة، بالرغم من أن صور الرنين هذه أو المركبات الصنوية لا تكون ممثلة في هذه الوثيقة.

يمكن أن توجد النظائر في المركبات الموصوفة. يمكن أن يشتمل كل عنصر كيميائي chemical element كما تم تمثيله في بنية المركب على أي نظير isotope من العنصر المذكور. على سبيل المثال، في بنية مركب يمكن الكشف عن ذرة هيدروجين صراحةً أو من المفهوم أنها توجد في المركب. عند أي موضع للمركب حيث يمكن أن توجد ذرة هيدروجين، يمكن أن تكون ذرة الهيدروجين عبارة عن أي نظير للهيدروجين، بما في ذلك بدون حصر هيدروجين -1 hydrogen-1 (بروتيوم protium) وهيدروجين -2 hydrogen-2 (ديوتيريوم deuterium). بالتالي، تشتمل

الإشارة في هذه الوثيقة إلى مركب على كل الصور المناظرة المحتملة ما لم يشير السياق بوضوح إلى خلاف ذلك.

يشير "عقار أولي prodrug" إلى عامل يتم تحويله إلى العقار الأصلي داخل الجسم الحي. تكون العقاقير الأولية مفيدة في الغالب لأنها، في بعض الحالات، يمكن أن تكون أسهل للإعطاء من العقار الأصلي. يمكن أن تكون، على سبيل المثال، متوفرة حيوياً بواسطة الإعطاء عبر الفم حيث لا يكون العقار الأصلي كذلك. يمكن أن يكون العقار الأولي أيضاً ذو قابلية ذوبان محسنة في تركيبات صيدلانية فوق العقار الأصلي. يمكن أن يكون مثال، بدون حصر، لعقار أولي هو مركب تم الكشف عنه في هذه الوثيقة، حيث يتم إعطاؤه على هيئة إستر ("العقار الأولي") لمساعدة الانتقال عبر غشاء خلية cell membrane حيث تكون قابلية الذوبان بالماء مضرة لقابلية التحرك ولكن يتم حله بالماء بشكل قابل للأيض بعد ذلك إلى حمض كربوكسيلي، المادة الفعّالة، بمجرد دخول الخلية حيث تكون قابلية الذوبان بالماء مفيدة. يمكن أن يكون مثال آخر على عقار أولي هو ببتيد peptide قصير (حمض بولي أميني polyaminoacid) مرتبط بمجموعة حمض حيث يتم أيض الببتيد للكشف عن الجزء الفعّال. تم وصف الإجراءات التقليدية لاختيار وتحضير مشتقات العقار الأولي المناسبة، على سبيل المثال، في Design of Prodrugs, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)، حيث تم هنا تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع.

يشير التعبير "إستر عقار أولي pro-drug ester" إلى مشتقات من المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة مشكلة عن طريق إضافة أي مجموعات تشكيل إستر متعددة تكون منحلة مائياً تحت ظروف فسيولوجية. تشتمل أمثلة مجموعات إستر عقار أولي على بيڤويل أوكسي ميثيل pivoyloxymethyl، أسيتوكسي ميثيل acetoxymethyl، فثاليديل phthalidyl، إندانيل indanyl وميثوكسي ميثيل methoxymethyl، بالإضافة إلى تلك المجموعات الأخرى المعروفة في المجال، بما في ذلك مجموعة (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl. يمكن الحصول على أمثلة أخرى لمجموعات أستر عقار أولي في، على سبيل المثال، T. Higuchi and V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)؛ و "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (تقدم أمثلة إسترات مفيدة كعقاقير أولية

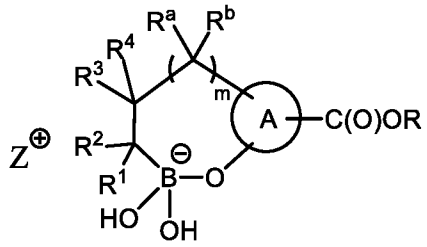
للمركبات المحتوية على مجموعات كربوكسيل). تم تضمين جميع محتويات كل من المراجع المذكورة أعلاه في هذه الوثيقة كمراجع.

تشتمل "نواتج أيض Metabolites" من المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة على أنواع فعّالة تم إنتاجها أثناء إدخال المركبات في المحيط الحيوي.

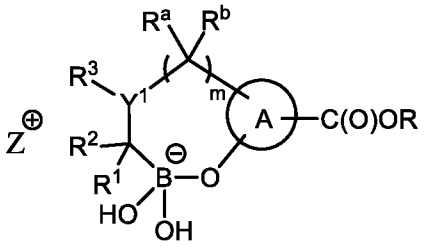
يشير "ذوابة" إلى المركب المشكل عن طريق إدخال مذيب والمركب الموصوف في هذه الوثيقة، ناتج أيض، أو ملح منه. تكون الذوابات المناسبة عبارة عن ذوابات مقبولة صيدلانياً تتضمن هيدرات.

يشير التعبير "ملح مقبول صيدلانياً" إلى أملاح تحفظ فعاليتها الحيوية وخواص مركب، التي لا تكون غير مرغوباً فيها حيوياً أو غير ذلك للاستخدام في الصيدلة. في حالات كثيرة، تكون المركبات في هذه الوثيقة قادرة على تشكيل أملاح حمض و/ أو قاعدة بفضل وجود مجموعات أمينية و/ أو كربوكسيل أو مجموعات مشابهة لها. يمكن تشكيل أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانياً باستخدام أحماض غير عضوية inorganic acids وأحماض عضوية. تتضمن الأحماض غير العضوية التي يمكن اشتقاق الأملاح منها، على سبيل المثال، حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid (HCl)، حمض هيدروبروميك hydrobromic acid، حمض كبريتيك sulfuric acid، حمض نيتريك nitric acid، حمض فوسفوريك phosphoric acid، وما شابه ذلك. تتضمن الأحماض العضوية التي يمكن اشتقاق الأملاح منها، على سبيل المثال، حمض أسيتيك acetic acid، حمض بروبيونيك propionic acid، حمض جليكوليك glycolic acid، حمض بيروفيك pyruvic acid، حمض أوكساليك oxalic acid، حمض ماليك maleic acid، حمض مالونيك malonic acid، حمض سكسينيك succinic acid، حمض فيوماريك fumaric acid، حمض ترتريك tartaric acid، حمض سيتريك citric acid، حمض بنزويك benzoic acid، حمض سينامیك cinnamic acid، حمض ماندیلیك mandelic acid، حمض میثان سلفوینك methanesulfonic acid، حمض إيثان سلفويك ethanesulfonic acid، حمض p- تولوين سلفونيك p-toluenesulfonic acid، حمض ساليكيليك salicylic acid، وما شابه ذلك. يمكن تشكيل أملاح إضافة قاعدة base addition salts مقبولة صيدلانياً باستخدام قواعد غير عضوية وعضوية inorganic and organic bases. تتضمن القواعد غير العضوية التي يمكن اشتقاق الأملاح منها، على سبيل المثال، صوديوم، بوتاسيوم potassium، ليثيوم lithium، أمونيوم،

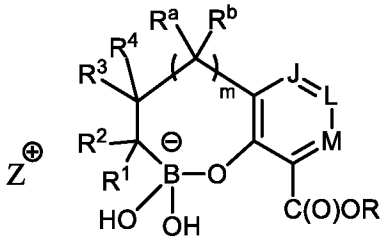
كالسيوم calcium، ماغنسيوم magnesium، حديد iron، زنك zinc، نحاس copper، منجنيز manganese، ألومينيوم aluminum، وما شابه ذلك؛ ويفضل بالتحديد أملاح أمونيوم، بوتاسيوم، صوديوم، كالسيوم، وماغنسيوم. تتضمن القواعد العضوية التي يمكن اشتقاق الأملح منها، على سبيل المثال، أمينات amines أولية، ثانوية، وثلاثية، أمينات بها استبدال تتضمن أمينات بها استبدال طبيعية التكوين، أمينات حلقية، راتنجات resins تبادل أيون ion exchange قاعدية، وما شابه ذلك، بالتحديد مثل أيزو بروبيل أمين isopropylamine، تراي ميثيل أمين trimethylamine، داي إيثيل أمين diethylamine، تراي إيثيل أمين triethylamine، تراي بروبيل أمين tripropylamine، وإيثانول أمين ethanolamine. يكون الكثير من هذه الأملاح معروفاً في المجال، كما هو موصوف في براءة الاختراع الدولية رقم 05297/87، Johnston et al.، المنشورة في 11 سبتمبر، 1987 (تم تضمين محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). يكون لبعض أمثلة أملاح إضافة القاعدة المقبولة صيدلانياً من المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة البنية بالصيغة I'، Ia'، Ib'، Ic'، Id'، II'، IIa'، IIb'، IIc' أو IId':



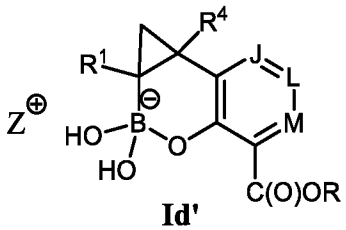
Ia'،



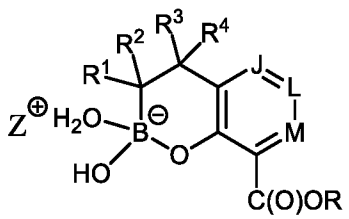
I'،



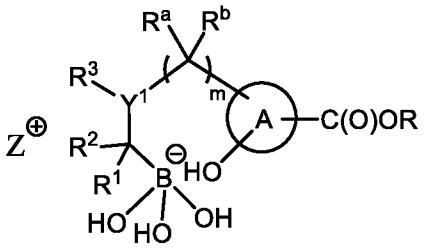
Ib'،



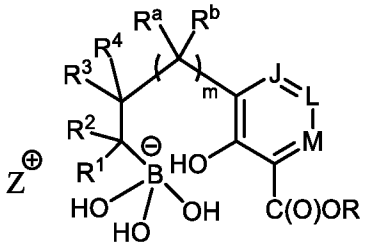
Id'



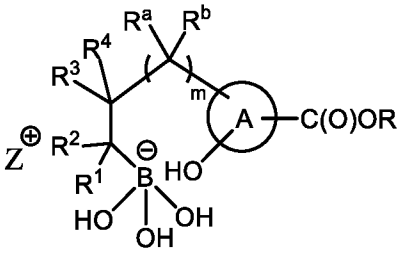
Ic'



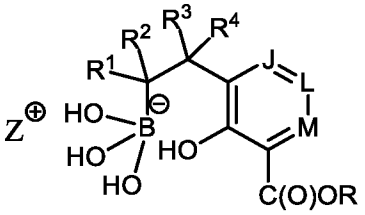
II'



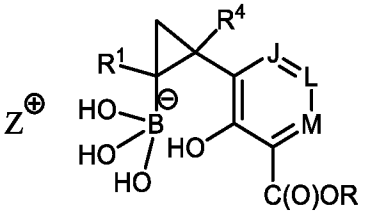
IIb'



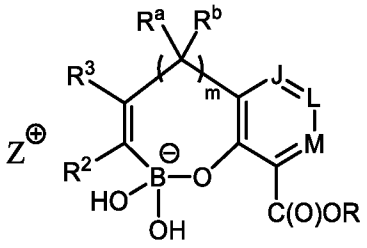
IIa'



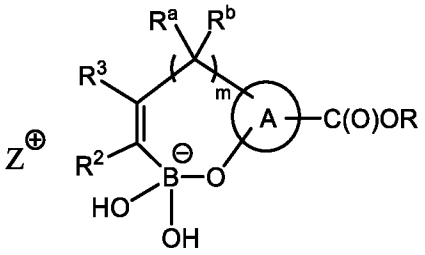
IIc'



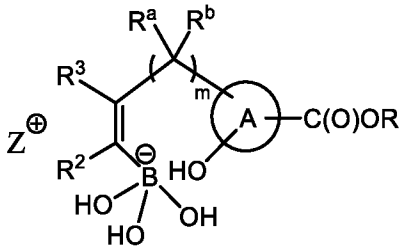
IIb' أو IIa' أو IIc' أو IId'، حيث كل من $Z^{\oplus}$ و R يمكن أن تكون منتقاة بشكل مستقل من كاتيون معدن قلوي alkali metal cation أو كاتيون أموديوم ammodium cation (NH_4^+). يكون لبعض الأمثلة الأخرى لأملاح إضافة القاعدة المقبولة صيدلانياً من المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة البنية بالصيغة III'، IIIa'، IIIb'، IV'، IVa'، أو IVb':



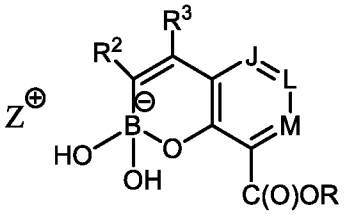
، **IIIa'**



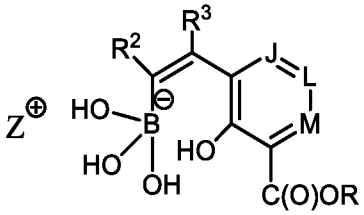
، **III'**



، **IV'**

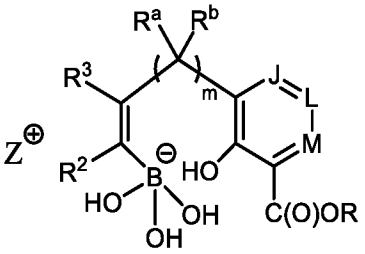


، **IIIb'**



، **IVb'**

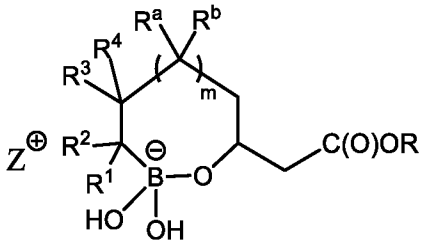
أو ،



IVa'

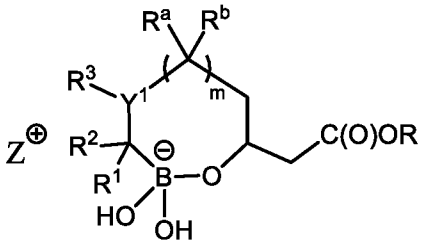
حيث كل من $Z^{\oplus}$ و R يمكن أن تكون منتقاة بشكل مستقل من كاتيون معدن قلوي أو كاتيون أموديوم ($^{+}NH_4$).

يكون لبعض أمثلة أملاح إضافة القاعدة المقبولة صيدلانياً الأخرى من المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة البنية بالصيغة 'V، 'Va، 'Vb أو 'Vc:



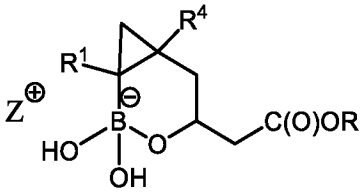
Va'

،

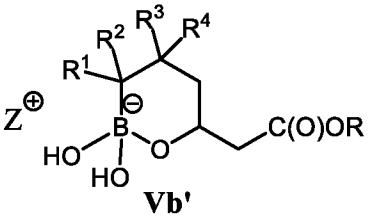


V'

،



Vc'



Vb'

، أو

، حيث كل من $Z^{\oplus}$ و R

يمكن أن تكون بشكل مستقل عبارة عن كاتيون معدن قلوي أو كاتيون أموديوم ($^{+}NH_4$).

طرق التحضير

يمكن تخليق المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة بواسطة الطرق الموصوفة أدناه، أو عن طريق تعديل هذه الطرق. تشتمل طرق تعديل الطريقة، من بين أخريات، على درجة الحرارة، المذيب، الكواشف.. الخ، المعروفة لأولئك المهرة في المجال. بصفة عامة، أثناء أي من العمليات لتحضير المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة، يمكن أن يكون من الضروري و/ أو المرغوب فيه حماية المجموعات الحساسة أو التفاعلية على أي من الجزيئات ذات الصلة. يمكن تحقيق هذا بواسطة مجموعات حماية تقليدية protecting groups، مثل تلك الموصوفة في Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973؛ و P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.) Wiley, New York (1999)، والتي تم تضمين محتويات كل منهما في هذه الوثيقة كمراجع. يمكن إزالة المجموعات الحامية عند مرحلة تالية ملائمة باستخدام طرق معروفة من المجال. تكون التحويلات الكيميائية التخليقية Synthetic chemistry transformations المفيدة في تخليق المركبات القابلة للاستخدام معروفة في المجال وتتضمن على سبيل المثال تلك الموصوفة في R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989، أو L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995، والتي تم تضمين محتويات كل منهما في هذه الوثيقة كمراجع. تكون الطرق الموضحة والموصوفة في هذه الوثيقة توضيحية ولا يقصد بها، ولا يتم تفسيرها، تقييد مجال عناصر

الحماية بأي طريقة مهما كانت. سوف يكون أولئك المهرة في المجال قادرين على إدراك التعديلات على عمليات التخليق التي تم الكشف عنها وابتكار طرق بديلة تعتمد على الكشوفات في هذه الوثيقة؛ تكون كل هذه التعديلات والطرق البديلة ضمن مجال عناصر الحماية.

في المخططات التالية، يتم اختيار مجموعات الحماية لذرات الأكسجين لتوافقها مع الخطوات التخليقية المطلوبة بالإضافة إلى توافق خطوات الإدخال ونزع الحماية باستخدام المخططات التخليقية الكلية (P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.)) Wiley, New York (1999). يتم وصف التعامل مع مجموعات الحماية و/ أو التوجيه الفراغي المخصصة لمشتقات حمض بورونيك في مراجعة حالية للتفاعل الكيميائي لأحماض البورونيك: D.G. Hall (Ed.), Boronic Acids. Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine, Wiley VCH (2005) وفي مراجعات سابقة: Matteson, D. S. (1988). Asymmetric synthesis with boronic esters. Accounts of Chemical Research, 21(8), 294-300، و(Matteson, D. S. (1989). Tetrahedron, 45(7), 1859-1885)، حيث تم تضمين محتويات كل منها في هذه الوثيقة كمراجع. تصف مقالات المراجعة السابقة أيضاً طريقة للإدخال الانتقائي الفراغي لمجموعة وظيفية هالو ميثين بعد البورونات التي يتم استخدامها في مخططات التخليق أدناه.

بالإضافة إلى نزع الحماية المحفز بالحمض القياسي، يمكن استخدام طرق خاصة لإزالة مجموعات حماية و/ أو التوجيه الفراغي sterodirecting لحمض بورونيك باستخدام فلوريدات fluorides (Yuen, A. K. L., & Hutton, C. A. (2005). Tetrahedron Letters, 46(46), 7899-7903، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع) أو أكسدة البيريودات periodate (Coutts, S. J., et al. (1994). Tetrahedron Letters, 35(29), 5109-5112، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع) أيضاً في تحضيرات المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة.

في استراتيجيات استخدام البينانيدايول pinanediol أو المواد المساعدة الكيرالية بأساس دايول diol الأخرى للإدخال المحدد فراغياً stereospecific introduction للمراكز الكيرالية الجديدة، يمكن تنفيذ المراحل المبكرة من التفاعل الكيميائي على مركبات بورونيك وسيطة على إسترات بورونات كرالية أو على نحو بديل يمكن استخدام مركبات بورات/ بورونات وسيطة غير كيرالية في المراحل المبكرة

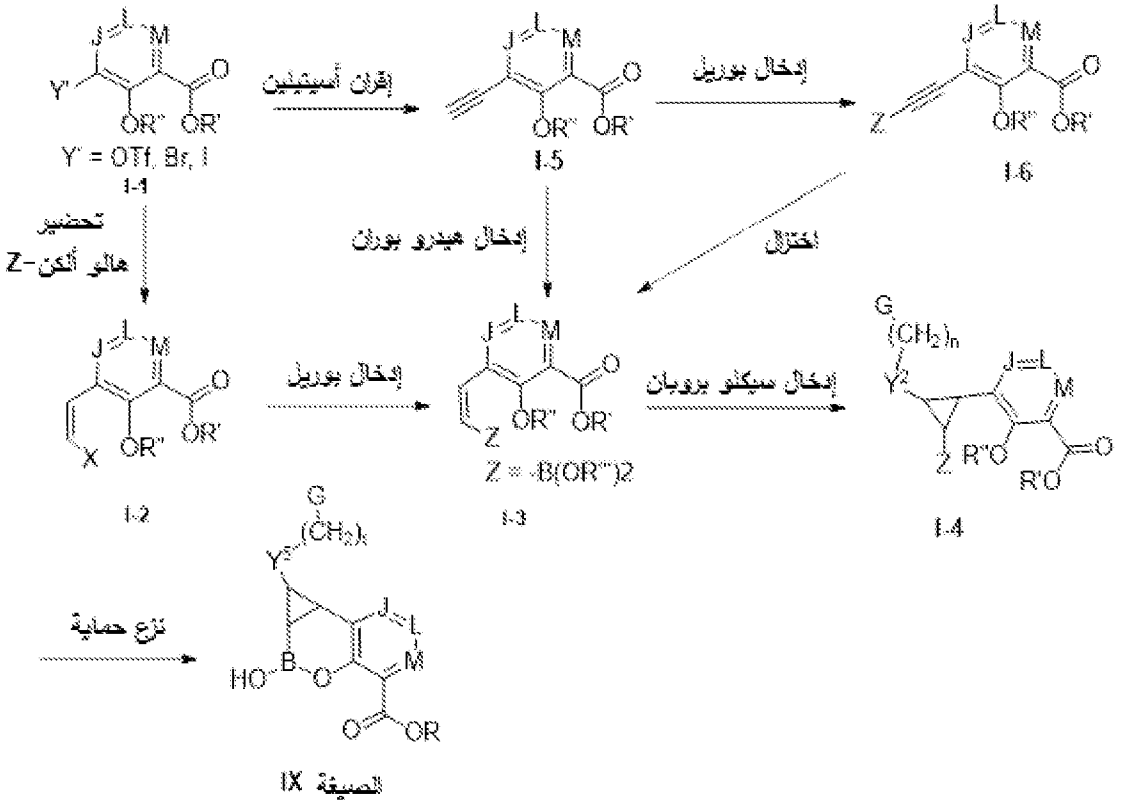
يلي ذلك إدخال ترانس إستر transesterification مع الدايولات الكيرالية قبل الخطوة متى كان الاختيار الفراغي مطلوباً.

مخططات التخليق النموذجية لتحضير المركبات بالصيغ I، III و V

يتم تقديم المخططات النموذجية التالية لتوجيه القارئ، والتمثيل المجمع لطريقة نموذجية لتحضير المركبات المضمنة في هذه الوثيقة. علاوة على ذلك، سوف تصبح الطرق الأخرى لتحضير المركبات الموصوفة أكثر وضوحاً للشخص ذو المهارة العادية في المجال في ضوء مخططات التفاعل التالية والأمثلة. ما لم يشار إلى خلاف ذلك، تكون كل المتغيرات كما تم تعريفها أعلاه.

يمكن تحضير المركبات بالصيغة IX (تجسيدات من المركب بالصيغة I) حيث R هي H كما تم تصويره في المخططات 1-4 من المركبات الوسيطة الرئيسية I-3، II-5، III-3 و IV-1، حيث يمكن تجميعها بواسطة تفاعلات معروفة (Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, D. G. Hall, ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2011، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع).

المخطط 1



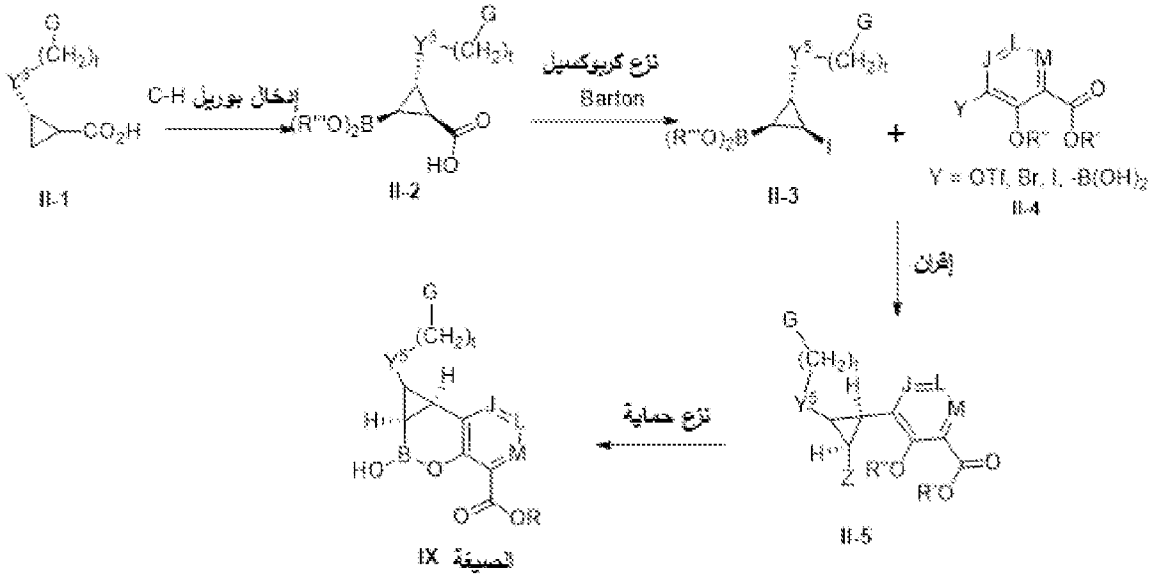
يمكن تحضير المركبات بالصيغة IX بدءً من مواد إنتاج الأريل أو الأريل غير المتجانسة المحمية بالصيغة I-1 عن طريق Z- ڤينيل بورونات Z-vinyl boronate (I-3) يلي ذلك إدخال سيكلو بروبان cyclopropanation ونزع الحماية. يمكن الحصول على المركبات بالصيغة I-3 من I-2 (حيث X هي هالوجين)، حيث يمكن تحضيرها بواسطة طرق معروفة لتكوين Z-هالو ألكين Z-haloalkene (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3893-3896) باستخدام مجموعات حماية تقليدية لـ R'، R''، و R'''، مثل تلك الموصوفة في Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum, 1973، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع)؛ و Protecting Groups in Organic Synthesis P.G.M. Wutts, T.W. Green, Wiley, New York, 1999، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). أريل المركبات بالصيغة I-2 أثناء إدخال البوريل بواسطة طرق متاحة معروفة جيداً (Chem. Rev. 2010, 110, 890-931، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع) وتكوين بورونات إستر boronate ester باستخدام المادة المساعدة الكيرالية chiral auxiliary المرغوب فيها يعطي المركبات الوسيطة بالصيغة I-3. على نحو بديل يمكن تحضير مشتق ڤينيل بورونات I-3 vinyl boronate أيضاً عن طريق مشتق أسيتيلين acetylene بالصيغة I-5، حيث يمكن تحضيره من المركبات بالصيغة I-1 بواسطة إقران أسيتيلين مثل في تفاعل Sonogoshira. يمكن تحويل مشتقات فينيل أسيتيلين Phenyl acetylene بالصيغة I-5 إلى Z- ڤينيل بورونات (I-3) بواسطة إضافة محفزة بمعقد مجمع pincer complex روثينيوم هيدريد ruthenium hydride من بيناكول بوران pinacolborane إلى ألكينات طرفية terminal alkynes. (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 14349-14352). يمكن استخدام إدخال هيدرو بوران hydroboration انتقائي لـ Z محفز بـ Cu على ألكينات باستخدام 1، 8-داي أمينو نافثالين بوران 1,8-diaminonaphthaleneborane, أيضاً لتحضير المركبات بالصيغة I-3 من ألكينات طرفية (I-5) (Org. Lett., 2016, 18, 1390-1393). يمكن تحويل أسيتيلينات طرفية بالصيغة I-5 بشكل انتقائي تحت ظروف إدخال هيدرو بوران محفزة بفضة silver إلى المركبات بالصيغة I-6 (Tetrahedron, 2014, 70, 5815-5819). يمكن اختزال تلك الألكينيل بورونات بالصيغة I-6 بشكل انتقائي فراغي إلى سيس- ألكنيل بيناكول بورونات cis-alkenyl pinacolboronates (I-3) عن طريق إدخال الهيدرو بورون باستخدام داي سيكلو هكسيل بوران dicyclohexylborane (J. Org. Chem., 2008, 73, 6841-6844).

يمكن تحقيق إدخال سيكلو بروبان على المركبات بالصيغة I-3 إلى I-4 بواسطة إضافة كاربين carbene ناتجة عن بالاديوم palladium أو Zn (J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 13176-13182). يمكن تنفيذ هذه التحويلات أيضاً للحصول على المركبات من I-4 في انتقائية تشاكلية enantioselectivity (Tetrahedron, 2008, 64, 7041-7095; Eur. J. Org. Chem. 2000, 2557-2562). على نحو بديل، يتفاعل داي ميثيل أوكسو سولفونيوم ميثيليد أيضاً مع إنونات للتعرض إلى إضافة 1، 4 يلي ذلك غلق الحلقة للحصول على مشتقات سيكلو بروبان (Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3629-3630). يمكن استخدام فوسفات كاربينويد phosphate carbenoid $(RO)_2P(O)OZnCH_2I$ (J. Org. Chem., 2010, 75, 1244-1250; Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 786-798) التي يمكن تخزينها في عمليات إدخال السيكلو بروبانات هذه من I-3 إلى I-4. يمكن استخدام حصيلات يودونيوم Iodonium مشتقة من مالونات ميثيل إستر malonate methyl ester أيضاً لتحديد تفاعلية أعلى في إدخال سيكلو بروبان محفز بـ Rh (Org. Lett., 2012, 14, 317-3173).

يمكن تحقيق نزع حماية متزامن لبينان إستر pinane ester ومجموعات حامية لحمض ساليكيليك من المركبات بالصيغة I-4 عن طريق المعالجة باستخدام حمض هيدروكلوريك مخفف أو حمض تراي فلورو أسيتيك، مما ينتج المركبات المرغوب فيها بالبنية IX. يمكن تحقيق هذا التكوين أيضاً بواسطة المعالجة باستخدام BCl_3 أو BBr_3 كما تم الكشف عنه في براءة الاختراع الدولية رقم 064414/2009، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع. على نحو بديل، يمكن تحقيق نزع الحماية عن طريق معالجة ترانس-إستر trans-esterification باستخدام حمض أيزو بيوتيل بورونيك isobutyl boronic acid في وجود حمض مخفف dilute acid (كما تم الكشف عنه في براءة الاختراع الدولية رقم 064413/2009، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع) أو عن طريق طرق معروفة أخرى (J. Org. Chem. (2010), 75, 468-471، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). يكون إجراء ثنائي الخطوة لنزع حماية ألكيل بيناكوليل بورونات إسترات alkylpinacolylboronate esters معروفة أيضاً عن طريق إدخال الترانس إستر مع داي إيثانول أمين diethanolamine يلي ذلك انحلال مائي hydrolysis (J. Org. Chem., 2011, 76, 3571-3575). تكون المركبات بالصيغة I-4 حيث Z هي 1، 8-

داي أمينو نافثالين 1,8-diaminonaphthalene (DAN) براميد محمي منزوعة الحماية باستخدام ظروف حمضية acidic conditions معتدلة (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 758-759)

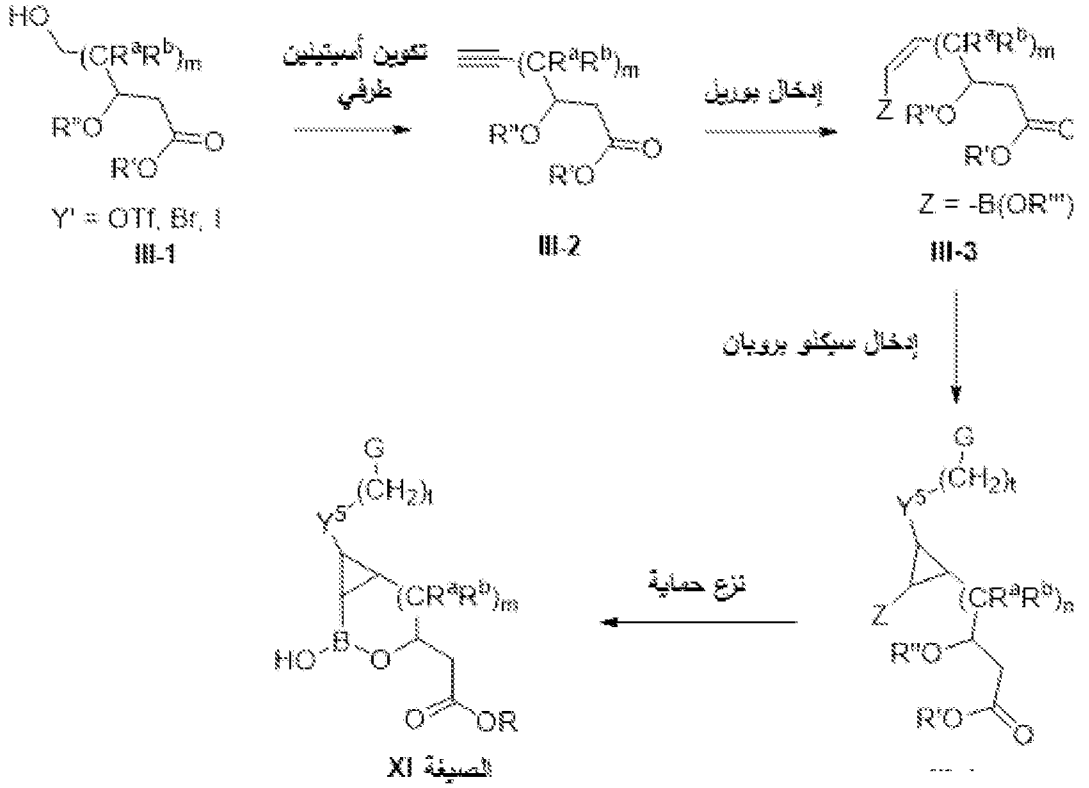
المخطط 2



في متوالية بديلة، يمكن تحضير المركبات بالصيغة IX بواسطة طريقة تقارب من المركبات الوسيطة II-3 و II-4 كما هو موضح في المخطط 2. تكون مشتقات حمض الساليكيليك بالصيغة II-4 حيث Y هي مجموعة تاركة leaving group تتعرض لتفاعل اقتران coupling reaction باستخدام كاشف Reformatsky من II-3 في ظروف Negishi للحصول على مركبات وسيطة بالصيغة II-5 (Tetrahedron, 2014, 1508-1515; J. Org. Chem., 2013, 78, 8250-8266، كل من والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). تكون مركبات وسيطة بالصيغة II-4 حيث Y هي $-B(OH)_2$ تتعرض لاقتران عرضي cross-coupling من نوع Suzuki ناتج عن بالاديوم باستخدام II-3 (J. Org. Chem., 1996, 61, 8718-8719) للحصول على المركبات بالصيغة II-5. يمكن تحضير مركبات وسيطة من II-3 بواسطة إزالة كربوكسيل decarboxylation من II-2 (تحضير حيث تم الكشف عنه في براءة الاختراع الدولية رقم 2011154953)، حيث بدورها يتم تحضيرها من حمض كربوكسيليك مقابل عن طريق إدخال C-H (Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 785-789)، أو عن طريق تفاعل Simmons-Smith من مواد إنتاج سيس - ڤينيل بورونات cis-vinyl boronate (Eur. J. Org. Chem.

2000, 2557-2562). يمكن تحويل المركبات الوسيطة بالصيغة II-5 أيضاً إلى مركب بالصيغة IX تحت الظروف الموصوفة في المخطط 1.

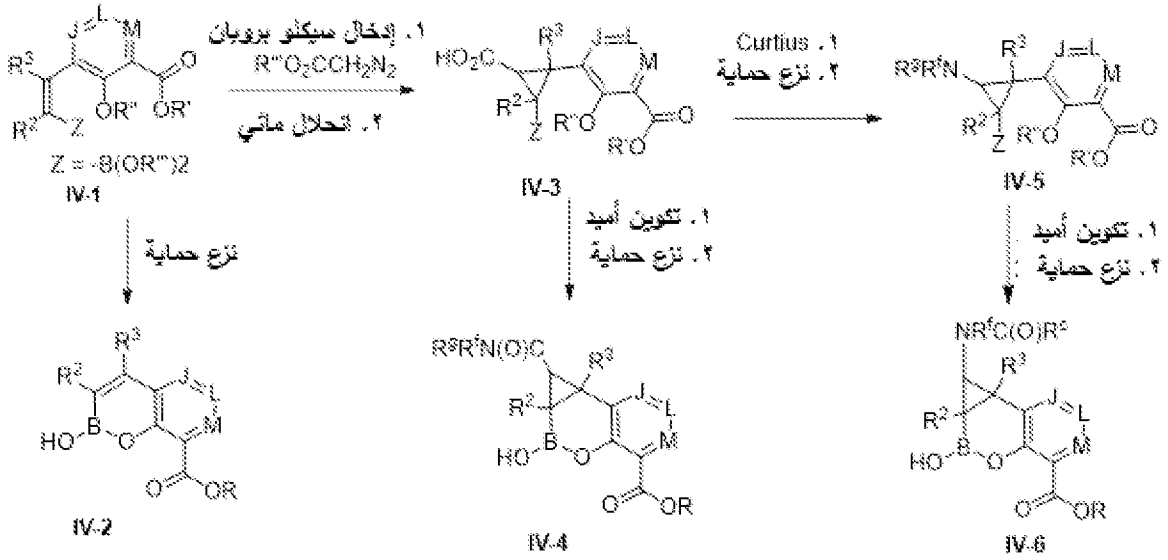
المخطط 3



في مثال آخر، يمكن تحضير المركبات بالصيغة XI (تجسيدات من المركب بالصيغة V) عن طريق إدخال البوريل borylation يلي ذلك إدخال سيكلو بروبان من أسيتيلين المركب الوسيط III-2 كما هو موضح في المخطط 3. يمكن تحضير الكحولات Alcohols بالصيغة III-1 بواسطة متغير بطرق معروفة في الوثيقة في كلاً من الصور الكيرالية chiral forms. يمكن تحضير هذه الكحولات المحمية من III-1 عن طريق اختزال انتقائي selective reduction للداي كيتونات diketones للحصول على 3، 5-داي هيدروكسي بنتانوات 3,5-dihydroxypentanoate (m=1) (J. Org. Chem., 2000, 65, 7792-7799) أو مركبات وسيطة 3، 6-داي هيدروكسي بنتانوات (m=2) (Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 4823-4830). يمكن تحضير مركبات وسيطة أسيتيلين بالصيغة III-2 من أكسدة مركبات وسيطة من III-1 يلي ذلك طريقة Corey-Fuchs (Org. Synth. 2005, 81, 1). على نحو بديل، يمكن تحويل ألدهيدات aldehydes من III-1 أيضاً إلى III-2 بواسطة علاج باستخدام داي ميثيل -1-(1- داي آزو -2- أوكسو

بروبيل) فوسفونات dimethyl-1-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3714-3715). يمكن تحويل مركبات أسيتيلين وسيطة من III-2 أيضاً إلى المركبات من XI عن طريق تسلسل إدخال بوريل، إدخال سيكلو بروبان ونزع الحماية كما تم وصفها أعلاه في المخطط 1.

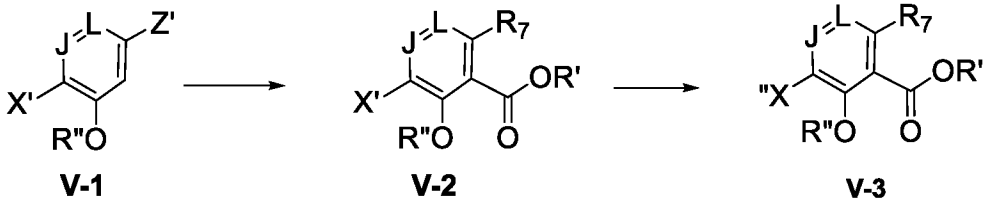
المخطط 4



يمكن تحضير المركبات بالصيغة IV-2 (تجسيدات من المركبات بالصيغة III)، IV-4 (تجسيدات من المركبات بالصيغة I)، و IV-6 (تجسيدات من المركبات بالصيغة I)، من مركبات ڤينيل بورونات محمية ملائمة وسيطة بالصيغة IV-1 (محضرة في المخطط 1) كما هو موضح في المخطط 4. يمكن تحويل المشتقات بالصيغة IV-1 مباشرةً إلى ڤينيل بورونات من IV-2 بواسطة نزع الحماية في الظروف الموصوفة أعلاه في المخطط 1. يمكن معالجة مركبات وسيطة بالصيغة IV-1 باستخدام داي آزو أسيتات diazoacetates (Tetrahedron, 2008, 64, 7041-7095) للتعريض إلى إدخال سيكلو بروبان يلي ذلك نزع حماية إستر انتقائية selective ester deprotection لمركبات حمض كربوكسيليك وسيطة بالصيغة IV-3. تتعرض هذه الأحماض الكربوكسيلية لتكوين الأميد يلي ذلك نزع الحماية للحصول على نظائر أميد amide بالصيغة IV-4 (Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 140-177). يمكن تحويل أحماض الكربوكسيليك من IV-3 إلى كربامات (IV-5) عن طريق إعادة ترتيب Curtius (Chem. Rev. 1988, 88, 297-368; Org. Lett., 2005, 4107-4110; Eur. J. Org. Chem. 2009, 5998-6008 والتي تم

تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). تؤدي مركبات وسيطة من IV-5 أثناء حل مائي انتقائي لكربامات يلي ذلك تكوين أميد ملائم إلى الحصول على المركبات بالصيغة IV-6. يمكن تحويل المركبات بالصيغة IV-5 أيضاً إلى المركبات بالصيغة IX حيث Y^5 هي O-C(O)NH-- بواسطة الحل المائي.

المخطط 5.



X' = OR, Br, I
Z' = F, OR'", SR'"

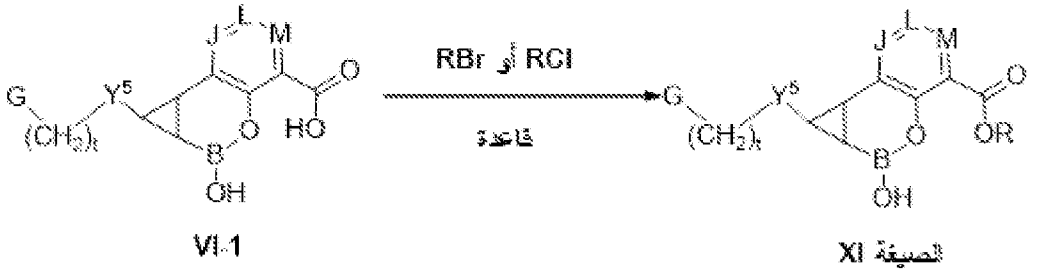
X" = -CCH, -B(OH)$_2$

يمكن تحضير مركبات وسيطة بالصيغة V-3 كما هو موضح في المخطط 5. يمكن استخدام V-3 في التحضير من المركب بالصيغة IX. يمكن تحضير هذه المركبات الوسيطة بالصيغة V-3 من V-2 حيث X' هي مجموعة ترايفلات triflate أو برومو bromo أو يودو iodo. يمكن تحقيق تخليق بورونات من V-3 عن طريق تفاعل إدخال بوريل Miyaura بواسطة اقتران عرضي لبيس (بيناكولاتو) داي بورون bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2) مع هاليدات أريل aryl halides (J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510). يمكن تحقيق إقران هاليدات أريل باستخدام أسيتيلينات طرفية محفزة بواسطة بالاديوم ومعادن انتقالية transition metals أخرى عن طريق تفاعل إقران عرضي Sonogashira للحصول على أسيتيلين بالصيغة V-3 (Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 5084-5121). يمكن الحصول على المركبات حيث X' تكون بها استبدال باستخدام مجموعات برومو أو يودو من تجارية مشتقات حمض 2، 5- هيدروكسي - بنزويك محمية بشكل ملائم (J. Med. Chem., 2003, 46, 3437-3440، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). يمكن تحضير مركبات وسيطة من V-2 أيضاً عن طريق إدخال الكربوكسيل على المشتقات بالصيغة V-1 حيث Z' هي فلورو أو OR' أو SR' بواسطة الطريقة الموصوفة في براءة الاختراع الدولية رقم 106995/2012، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع.

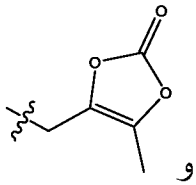
تخليق العقاقير الأولية

يمكن تخليق المركبات بالصيغة IX حيث R هي جزء عقر أولي بواسطة مجموعة مختلفة من الطرق المعروفة للعقاقير الأولية من حمض كربوكسيليك مختلفة (Prodrugs: Challenges and Rewards, V. J. Stella, et al., ed., Springer, New York, 2007، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). تشتمل هذه العقاقير الأولية على بدون حصر إسترات ألكيل بها أو ليس بها استبدال، (أسيل أوكسي) ألكيل (acyloxy)alkyl (Synthesis 2012, 44, 207، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع)، [(ألكوكسي كربونيل) أوكسي] ميثيل إسترات [(alkoxycarbonyl)oxy]methyl esters (براءة الاختراع الدولية رقم 10097675، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع)، أو (أوكسو دايوكسوليل) ميثيل إسترات (oxodioxolyl)methyl esters (J. Med. Chem. 1996, 39, 323-338، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع). يمكن تحضير هذه العقاقير الأولية من المركبات بالصيغة VI-1 حيث H = R بواسطة المعالجة باستخدام حمض أو في ظروف متعادلة (على سبيل المثال، إقران كربو داي إيميد carbodiimide coupling) في وجود كحولات (ROH) أو عن طريق أسترة معززة بقاعدة باستخدام RX حيث X هي مجموعة تاركة في وجود قاعدة ملائمة.

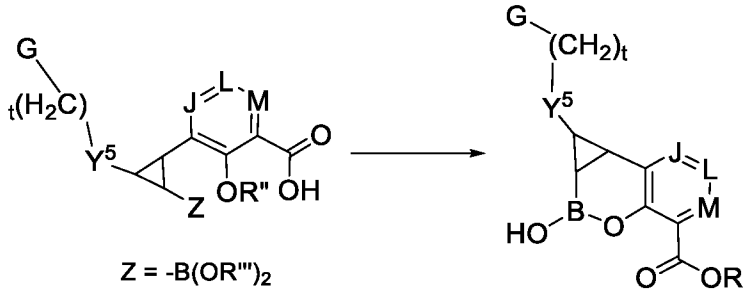
المخطط 6



يتم عرض أحد مخططات التخليق العامة النموذجية وليست الحصرية لتحضير العقاقير الأولية في المخطط 6. يمكن تفاعل حمض البورونيك بالصيغة VI-1 حيث R هي هيدروجين مع جزء عقار أولي به استبدال بكلورو chloro/ برومو لتشكيل عقار أولي بالصيغة IX حيث R هي جزء عقار

أولي. يمكن أن تكون أمثلة جزء العقار الأولي R عبارة عن $-C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيل، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألكيل، و .

المخطط 7



على نحو بديل، يمكن استخدام مشتقات بورونات بالصيغة VII-1 حيث Z هي بورونات إستر من بيناكول pinacol أو بينانيدايول pinanediol أو بوراميد boramide من 1، 8-داي أمينو نافثالين (J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 758) أو تترا فلورو بورات tetrafluoroborates مقابلة (Chem. Rev. 2008, 108, 288-325)، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع) أيضاً لإدخال العقاقير الاولية وتحويلها إلى عقاقير نهائية كما هو موضح في المخطط 7. يمكن تحضير تلك الأحماض الكربوكسيلية (VII-1) من المركبات بالصيغة I-4 بواسطة نزع حماية انتقائي لـ 'OR. يمكن إدخال مجموعة العقار الأولي أيضاً مبكراً في المتوالية في المركبات بالصيغة I-1 حيث 'R هي R. يكون هذا التسلسل حيث يتم إدخال العقار الأولي في المركبات الوسيطة مبكراً فقط مجدياً عندما يكون الإستر مستقراً تحت ظروف نزع الحماية النهائية لإزالة مجموعة الفينول الحامية ومجموعة البورونات إستر.

الإعطاء وتركيبات صيدلانية

يتم تحضير المركبات عند جرعة فعّالة علاجياً. بالرغم من أن مستويات الجرعة البشرية لم يتم تحسينها للمركبات الموصوفة في هذه الوثيقة، بصفة عامة، يمكن أن تكون جرعة يومية من حوالي 0.25 مجم/ كجم إلى حوالي 120 مجم/ كجم أو أكثر من وزن الجسم، من حوالي 0.5 مجم/ كجم أو أقل إلى حوالي 70 مجم/ كجم، من حوالي 1.0 مجم/ كجم إلى حوالي 50 مجم/ كجم من وزن الجسم، أو من حوالي 1.5 مجم/ كجم إلى حوالي 10 مجم/ كجم من وزن الجسم. بالتالي،

بالنسبة للإعطاء إلى شخص بوزن 70 كجم، يمكن أن تتراوح الجرعة من حوالي 17 مجم باليوم إلى حوالي 8000 مجم باليوم، من حوالي 35 مجم باليوم أو أقل إلى حوالي 7000 مجم باليوم أو أكثر، من حوالي 70 مجم باليوم إلى حوالي 6000 مجم باليوم، من حوالي 100 مجم باليوم إلى حوالي 5000 مجم باليوم، أو من حوالي 200 مجم إلى حوالي 3000 مجم باليوم. سوف تعتمد كمية المركب الفعّال المعطاة، بالطبع، على الخاضع وحالة المرض محل المعالجة، شدة الإصابة، طريقة وجدول الإعطاء وحكم الطبيب القائم بالوصف.

يمكن أن يكون إعطاء المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منها عن طريق أي من الطرق المقبولة للإعطاء للعوامل التي تخدم منافع مشابهة تتضمن، بدون حصر، عن طريق الفم، تحت الجلد، في الوريد، عبر الأنف، موضعياً، عبر الأدمة، داخل الغشاء البريتوني، داخل العضل، داخل الرئة، عبر المهبل، عبر المستقيم، أو داخل العين. تكون طرق الإعطاء عبر الفم وعن طريق غير معوي مألوفة في علاج الإشارات التي تم تقديمها بالتجسيدات المفضلة.

يمكن صياغة المركبات المفيدة كما تم وصفها أعلاه في تركيبات صيدلانية للاستخدام في معالجة هذه الحالات المرضية. يتم استخدام تقنيات الصياغة الصيدلانية القياسية، مثل تلك التي تم الكشف عنها في Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)، والتي تم تضمين محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع. وفقاً لذلك، تتضمن بعض التجسيدات تركيبات صيدلانية تشتمل على: (أ) كمية أمنة وفعّالة علاجياً من المركب الموصوفة في هذه الوثيقة (بما في ذلك متشاكلات، مزدوجات تجاسم diastereoisomers، مركبات صنوية، عديدات الأشكال، وذوابات منها)، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه؛ و(ب) مادة حاملة، مادة مخففة diluent، سواغ مقبولة صيدلانياً أو توليفة منها.

بالإضافة إلى المركب المنتقى المفيد كما تم وصفه أعلاه، تتضمن تجسيدات معينة تركيبات تحتوي على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً. يشتمل التعبير "مادة حاملة مقبولة صيدلانياً " أو "سواغ مقبول صيدلانياً" على أي وكل المذيبات، وسائط التشتيت، الطلاءات، العوامل المضادة للبكتيريا والمضاد للفطريات، عوامل متماثلة التوتر وعوامل تأخير الامتصاص وما شابه ذلك. يكون استخدام هذه الوسائط والعوامل للمواد الفعّالة صيدلانياً معروف جيداً في المجال. باستثناء ما يتعلق بأي وسط أو عامل تقليدي يكون غير متوافق مع المكون الفعّال، يتم اقتراح استخدامها في التركيبات العلاجية.

بالإضافة لذلك، يمكن تضمين مواد مساعدة مختلفة مثل تلك المستخدمة بشكل مألوف في المجال. يتم صوف اعتبارات لتضمين المكونات المختلفة في التركيبات الصيدلانية، على سبيل المثال، في Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press، والتي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع.

تكون بعض أمثلة المواد، التي يمكن أن تعمل على هيئة مواد حاملة مقبولة صيدلانياً أو مكوناتها، هي مواد السكر، مثل لاكتوز lactose، جلوكوز glucose وسكروز sucrose؛ مواد النشا starches، مثل نشا الذرة corn starch ونشا البطاطس potato starch؛ سيلولوز cellulose ومشتقاتها، مثل صوديوم كربوكسي ميثيل سيلولوز sodium carboxymethyl cellulose، إيثيل سيلولوز ethyl cellulose، وميثيل سيلولوز methyl cellulose؛ كثيراء tragacanth مسحوق؛ مالت malt؛ جيلاتين gelatin؛ تالك talc؛ مواد مشحمة lubricants صلبة، مثل حمض ستياريك stearic acid وستيارات ماغنسيوم magnesium stearate؛ كبريتات كالسيوم calcium sulfate؛ زيوت نباتية vegetable oils، مثل زيت الفول السوداني peanut oil، زيت بذور القطن cottonseed oil، زيت السمسم sesame oil، زيت الزيتون olive oil، زيت الذرة corn oil وزيت من ثيوبروما theobroma؛ بوليولات polyols مثل بروبيلين جليكول propylene glycol، جليسرين glycerine، سوربيتول sorbitol، مانتيتول mannitol، وبولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol؛ حمض ألجينيك alginic acid؛ مواد استحلاب emulsifiers، مثل TWEENS؛ عوامل ترطيب wetting agents، مثل صوديوم لاوريل كبريتات sodium lauryl sulfate؛ عوامل تلوين coloring agents؛ عوامل إكساب نكهة flavoring agents؛ عوامل تشكيل قرص tableting agents، مواد مثبتة stabilizers؛ مضادات أكسدة antioxidants؛ مواد حافظة preservatives؛ ماء خالي من البيروجين pyrogen؛ سالين متساوي التوتر isotonic saline؛ ومحاليل منظمة بالفوسفات phosphate buffer solutions.

يتم تحديد اختيار مادة حاملة مقبولة صيدلانياً ليتم استخدامها بالترافق مع المركب الحالي بشكل أساسي بواسطة المركب الذي سيتم إعطاؤه.

يتم تقديم التركيبات الموصوفة في هذه الوثيقة بشكل مفضل في صورة وحدة جرعة unit dosage form. على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تكون "صورة وحدة جرعة" هي تركيبة تحتوي على

كمية من مركب تكون مناسبة للإعطاء إلى حيوان، بشكل مفضل خاضع من الثدييات، في جرعة واحدة، وفقاً للممارسة الطبية الجيدة. لا يفرض تحضير صورة جرعة واحدة أو وحدوية مع ذلك، أن يتم إعطاء صورة الجرعة مرة واحدة باليوم أو مرة واحدة وفقاً لسياق علاجي. يتم اقتراح صور الجرعة هذه ليتم إعطاؤها مرة واحدة، مرتين، ثلاث مرات أو أكثر باليوم ويمكن إعطاؤها كتسريب على مدار فترة زمنية (على سبيل المثال، من حوالي 30 دقيقة إلى حوالي 2-6 ساعات)، أو إعطاؤها كتسريب مستمر، ويمكن إعطاؤها أكثر من مرة أثناء سياق علاجي، بالرغم من عدم استبعاد إعطاء واحد بشكل محدد. سوف يدرك الممارس الماهر أن الصياغة لا تقترح بالتحديد السياق الكامل للعلاج ويتم ترك هذه القرارات لأولئك المهرة في مجال المعالجة بدلاً من الصياغة.

يمكن أن تكون التركيبات مفيدة كما هو موصوف أعلاه في أي من مجموعة الصور المناسبة لمختلف الطرق للإعطاء، على سبيل المثال، للإعطاء عبر الفم، الأنف، المستقيم، موضعياً (بما في ذلك عبر الأدمة transdermal)، بالعين، داخل المخ intracerebral، داخل الجمجمة intracranial، داخل القراب intrathecal، داخل الشرايين intra-arterial، في الوريد intravenous، في العضلات intramuscular، أو طرق إعطاء غير معوية parenteral routes أخرى. سوف يدرك الممارس الماهر أن التركيبات عبر الفم والأنف تشتمل على تركيبات يتم إعطاؤها عن طريق الاستنشاق، وتحضيرها باستخدام طرق متاحة. بناءً على الطريقة الخاصة للإعطاء المرغوب فيها، يمكن استخدام مجموعة متنوعة من المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً المعروفة جيداً في المجال. تشتمل المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال، على مواد مالئة fillers صلبة أو سائلة، مواد مخففة، مواد توجيه مائية hydrotropies، عوامل تنشيط السطح surface-active agents، ومواد تغليف. يمكن تضمين المواد الفعّالة صيدلانياً الاختيارية، التي لا تتداخل إلى حدٍ كبير مع النشاط التثبيطي للمركب. تكون كمية المادة الحاملة المستخدمة بالترافق مع المركب كافية لتوفير كمية عملية من المادة للإعطاء لكل وحدة جرعة من المركب. تم وصف التقنيا والتركيبات الخاصة بتحضير صور الجرعة المفيدة في الطرق الموصوفة في هذه الوثيقة في المراجع التالية، والتي تم تضمينها بالكامل كمرجع: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002)؛ Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)؛ و Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

يمكن استخدام صور الجرعة عبر الفم المختلفة، بما في ذلك تلك الصور الصلبة على هيئة أقراص، كبسولات، حبيبات ومساحيق مجمعة. يمكن أن تكون الأقراص مضغوطة، نواتج سحن القرص triturates tablet، مغلفة معوياً enteric-coated، مغلفة بالسكر sugar-coated، مغلفة برقاقة film-coated، أو مضغوطة متعددة، تحتوي على مواد رابط binders مناسبة، مواد تشحيم، مواد مخففة، عوامل تفتيت disintegrating agents، عوامل تلوين، عوامل إكساب نكهة، عوامل حث تدفق flow-inducing agents، وعوامل صهر melting agents. تشتمل صور الجرعة عبر الفم السائلة على محاليل مائية، مستحلبات، معلقات suspensions، محاليل و/ أو معلقات معاد تكوينها من حبيبات غير فوارة non-effervescent granules، ومستحضرات فوارة effervescent preparations معاد تكوينها من الحبيبات الفوارة effervescent granules، تحتوي على مذيبات مناسبة، مواد حافظة، عوامل استحلاب، عوامل تعليق، مواد مخففة، مواد محلية sweeteners، عوامل صهر، عوامل تلوين وعوامل إكساب نكهة.

تكون المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً المناسبة لتحضير صور وحدة جرعة للإعطاء عن طريق الفم معروفة جيداً في المجال. تشتمل الأقراص نمطياً على مواد مساعدة متوافقة صيدلانياً تقليدية على هيئة مواد مخففة خاملة، مثل كربونات كالسيوم، كربونات صوديوم، ماننيتول، لاكتوز وسيلولوز؛ مواد رابطة مثل نشا، جيلاتين وسكروز؛ مواد مفتتة مثل نشا، حمض ألجينيك وكروسكارميلوز croscarmelose؛ مواد تشحيم مثل ستيارات ماغنسيوم، حمض ستياريك وتالك. يمكن استخدام مواد مزلقة Glidants مثل ثاني أكسيد سيليكون silicon dioxide لتحسين خصائص تدفق خليط المسحوق. يمكن إضافة عوامل تلوين، مثل صبغات FD&C، للمظهر. تكون عوامل التحلية وإكساب النكهة، مثل أسبارتام aspartame، ساكارين saccharin، مينثول menthol، نعناع peppermint، ونكهات الفاكهة، عبارة عن عوامل مساعدة مفيدة للأقراص القابلة للمضغ chewable tablets. تشتمل الأقراص نمطياً على واحد أو أكثر من المواد المخففة الصلبة التي تم الكشف عنها أعلاه. يعتمد اختير المكونات الحلاملة على الاعتبارات الثانوية مثل المذاق، التكلفة، والاستقرار عند التخزين، حيث لا تكون ضرورية، ويمكن تحضيرها بسهولة بواسطة شخص ماهر في المجال.

تشتمل التركيبات للإعطاء عبر الفم أيضاً على محاليل سائلة، مستحلبات، معلقات، وما شابه ذلك. تكون المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً المناسبة لتحضير هذه التركيبات معروفة جيداً في المجال.

تشتمل المكونات النمطية من المواد الحاملة للأشربة، الإكسيرات elixirs، المستحلبات والمعلقات على إيثانول ethanol، جليسرول glycerol، بروبيلين جليكول propylene glycol، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol، سكروز sucrose سائل، سوربيتول والماء. بالنسبة لمعلق، تشتمل عوامل تعليق نمطية على ميثيل سيلولوز، صوديوم كربوكسي ميثيل سيلولوز، AVICEL RC-591، كثيراء وصوديوم ألجينات sodium alginate؛ تشتمل عوامل ترطيب نمطية على ليسيثين lecithin وبولي سوربات 80 polysorbate 80؛ وتشتمل المواد الحافظة نمطياً على ميثيل بارابين methyl paraben وصوديوم بنزوات sodium benzoate. يمكن أن تحتوي التركيبات السائلة للإعطاء عبر الفم أيضاً على واحد أو أكثر من المكونات مثل عوامل تحلية، وعوامل إكساب نكهة وعوامل ملونة تم الكشف عنه أعلاه.

يمكن طلاء هذه التركيبات أيضاً بواسطة طرق تقليدية، نمطياً باستخدام طلاءات تعتمد على رقم هيدروجيني أو الزمن، بحيث يتم تحرير المركب الحالي في الجهاز الهضمي على مقربة من التطبيق الموضعي المرغوب فيه، أو على فترات مختلفة لتمديد التأثير المرغوب فيه. تشتمل صور الجرعة هذه نمطياً، بدون حصر، على واحد أو أكثر من سيلولوز أسيتات فثالات cellulose acetate phthalate، بولي ڤينيل أسيتات فثالات polyvinylacetate phthalate، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز فثالات hydroxypropyl methyl cellulose phthalate، إيثيل سيلولوز، طلاءات Eudragit، مواد شمعية واللك المصفى shellac.

يمكن أن تشتمل التركيبات الموصوفة في هذه الوثيقة اختيارياً على المواد المنشطة للعقار الأخرى. تشتمل التركيبات الأخرى المفيدة للوصول إلى توصيل جهازي للمركبات الحالية على صور جرعة للإعطاء تحت اللسان، شدقياً وبالأنف. تشتمل هذه التركيبات نمطياً على واحدة أو أكثر من المواد المالئة القابلة للذوبان مثل سكروز، سوربيتول ومانيتول؛ ومواد رابطة مثل أكاكيا acacia، بلورة سيلولوز دقيقة microcrystalline cellulose، كربوكسي ميثيل سيلولوز carboxymethyl cellulose وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز hydroxypropyl methyl cellulose. يمكن تضمين عوامل مزلقة، عوامل تشحيم، عوامل تحلية، عوامل تلوين، مضادات أكسدة وعوامل إكساب نكهة تم الكشف عنها أعلاه أيضاً.

تم صياغة تركيبة سائلة، حيث يتم صياغتها للاستخدام عبر الموضعي بالعين، بحيث يمكن إعطاؤها موضعياً بالعين. يجب تعظيم الراحة قدر الإمكان، بالرغم من أنه في بعض الأحيان يمكن

أن تتطلب اعتبارات الصياغة (على سبيل المثال استقرار العقار) أقل من الراحة المثالية. في الحالة حيث لا يمكن تعظيم الراحة، يجب صياغة السائل بحيث يمكن للمريض تحمل السائل للاستخدام العيني الموضعي. على نحو إضافي، يجب إما تعبئة سائل مقبول عينياً للاستخدام الواحد، أو يحتوي على مادة حافظة لمنع التلوث أثناء الاستخدامات المتعددة.

بالنسبة للتطبيق العيني، يتم تحضير محاليل أو أدوية في الغالب باستخدام محلول ملحي فسيولوجي على هيئة مادة ناقلة رئيسية. يجب حفظ المحاليل العينية بشكل مفضل عند رقم هيدروجيني مريح باستخدام نظام منظم ملائم. يمكن أن تحتوي الصياغات أيضاً على مواد حافظة مقبولة صيدلانياً، تقليدية، ومواد مثبتة وخوافض توتر سطحي surfactants.

تشتمل المواد الحافظة التي يمكن استخدامها في التركيبات الصيدلانية التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة، بدون حصر، على بنزالكونيوم كلوريد benzalkonium chloride، بولي هكساميثيلين باي جوانيد polyhexamethylene biguanide (PHMB)، كلورو بيوتانول chlorobutanol، ثيميروسال thimerosal، فينيل زئبق phenylmercuric، أسيتات acetate ونيترات فينيل زئبق phenylmercuric nitrate. يكون خافض توتر سطحي مفيد، على سبيل المثال، عبارة عن Tween 80. بالمثل، يمكن استخدام مواد ناقلة مفيدة مختلفة في المستحضرات العينية ophthalmic preparations التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة. تشتمل هذه المواد الناقلة، بدون حصر، على كحول بولي ڤينيل polyvinyl alcohol، بوڤيدون povidone، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز، بولوكساميرات poloxamers، كربوكسي ميثيل سيلولوز carboxymethyl cellulose، هيدروكسي إيثيل سيلولوز hydroxyethyl cellulose وماء منقى.

يمكن إضافة مواد مساعدة للتوتر Tonicity adjustors حسب الحاجة أو الملائمة. وتتضمن، بدون حصر، أملاح، بالتحديد كلوريد صوديوم sodium chloride، كلوريد بوتاسيوم potassium chloride، ماننيتول وجليسرين glycerin، أو أي مادة مساعدة للتوتر مقبولة عينياً مناسبة أخرى.

يمكن استخدام محاليل منظمة buffers مختلفة ووسيلة لتعديل الرقم الهيدروجيني طالما أن المستحضر الناتج يكون مقبول عينياً. بالنسبة لتركيبات كثيرة، سوف يكون الرقم الهيدروجيني بين 4 و9. وفقاً لذلك، تشتمل المحاليل المنظمة على محاليل منظمة بالأسيتات acetate buffers، محاليل منظمة بالسيترات citrate buffers، محاليل منظمة بالفوسفات phosphate buffers

ومحاليل منظمة البورات buffers borate. يمكنا ستخدام أحماض أو قواعد لتعديل الرقم الهيدروجيني لهذه الصياغات حسب الحاجة.

على نفس المنوال، تتضمن مضادات أكسدة مقبولة عينياً، بدون حصر، صوديوم ميتا باي كبريتيت sodium metabisulfite، صوديوم ثيو كبريتات sodium thiosulfate، أسيتيل سيستين acetylcysteine، هيدروكسي أنيسول بيوتيلية butylated hydroxyanisole وهيدروكسي تولوين بيوتيلية butylated hydroxytoluene.

تكون مكونات السواغ الأخرى، التي يمكن تضمينها في المستحضرات العينية، هي عوامل خلابية chelating agents. يكون عامل خلابي مفيد هو إديتات داي صوديوم edetate disodium، بالرغم من إمكانية استخدام العوامل الخلابية الأخرى في الموضع أو في توليفة معها.

بالنسبة للاستخدام الموضعي، يمكن استخدام كريمات، مراهم، جيلات، محاليل أو معلقات،..الخ، تحتوي على المركب الذي تم الكشف عنه في هذه الوثيقة. يمكن أن تتكون الصياغات الموضعية بصفة عامة من مادة حاملة صيدلانية، مذيب مشترك co-solvent، مادة استحلاب، معزز نفاض penetration enhancer، نظام حافظ، ومادة مرطبة emollient.

بالنسبة للإعطاء عبر الوريد، يمكن إذابة أو تشتيت المركبات والتركيبات التي تم وصفها في هذه الوثيقة في مادة مخففة مقبولة صيدلانياً، مثل محلول سالين أو ديكستروز. يمكن تضمين سواغات مناسبة لتحقيق الرقم الهيدروجيني المرغوب فيه، بما في ذلك بدون حصر هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide (NaOH)، كربونات صوديوم sodium carbonate، صوديوم أسيتات sodium acetate، حمض هيدروكلوريك، وحمض سيتريك. في تجسيدات مختلفة، يتراوح الرقم الهيدروجيني للتركيبة النهائية من 2 إلى 8، أو بشكل مفضل من 4 إلى 7. يمكن أن تتضمن السواغات المضادة للأكسدة بيكبريتات صوديوم sodium bisulfite، بيكبريتيت أسيتون صوديوم acetone sodium bisulfite، صوديوم فورمالدهيد sodium formaldehyde، سلفوكسيلات sulfoxylate، ثيو يوريا thiourea، وحمض إيثيلين داي أمين تترا اسيتيك ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). يمكن أن تشتمل الأمثلة غير الحصرية الأخرى للسواغات المناسبة الموجودة في التركيبة في الوريد النهائية على صوديوم أو بوتاسيوم فوسفات sodium or potassium phosphates، حمض سيتريك، حمض ترتريك، جيلاتين، وكربوهيدرات carbohydrates مثل ديكستروز dextrose، ماننيتول، وديكستران dextran. تم وصف السواغات

المقبولة الإضافية في Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 و Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332، حيث تم تضمين محتويات كل منهما في هذه الوثيقة كمراجع. يمكن تضمين العوامل المضادة للميكروبات أيضاً لتحقيق محلول مثبت للبكتريا bacteriostatic أو مثبت للفطريات fungistatic، بما في ذلك بدون حصر نيترات فينيل زئبق، ثيميروسال، بنزيثيونيوم كلوريد، بنزالكونيوم كلوريد، فينول، كريسول cresol، وكلورو بيوتانول.

يمكن توفير التركيبات للإعطاء عبر الوريد إلى مقدمي الرعاية في صورة واحدة أو أكثر من المواد الصلبة التي تم إعادة تكوينها باستخدام مادة مخففة مناسبة مثل ماء معقم، سالين أو ديكستروز في ماء مباشرةً قبل الإعطاء. في التجسيدات الأخرى، يتم تقديم التركيبات في محلول جاهز للإعطاء عن طريق غير معوي. في تجسيدات أخرى أيضاً، يتم تقديم التركيبات في محلول يتم تخفيفه أيضاً قبل اللإعطاء. في التجسيدات التي تتضمن إعطاء توليفة من المركب الموصوفة في هذه الوثيقة وعامل آخر، يمكن تقديم التوليفة إلى مقدمي الرعاية على هيئة خليط، أو يمكن أن يقوم مقدمي الرعاية بخلط العاملين قبل الإعطاء، أو يمكن إعطاء العاملن بشكل منفصل.

تعتمد الجرعة الفعلية من المركبات الفعّالة التي تم وصفها في هذه الوثيقة على المركب المحدد، وعلى الحالة المرضية التي سيتم علاجها؛ يكون اختيار الجرعة الملائمة أيضاً ضمن معرفة الممارس الماهر.

طرق المعالجة

تتضمن بعض تجسيدات الاختراع الحالي طرق لعلاج إصابات بكتيرية باستخدام المركبات والتركيبات التي تشتمل على المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة. تتضمن بعض الطرق إعطاء مركب، تركيبة، تركيبة صيدلانية موصوفة في هذه الوثيقة إلى خاضع بحاجة لها. في بعض التجسيدات، يمكن أن يكون خاضع عبارة عن حيوان، على سبيل المثال، كائن ثديي (بما في ذلك إنسان). في بعض التجسيدات، تشتمل الإصابة البكتيرية على بكتيريا موصوفة في هذه الوثيقة. كما سوف يتم إدراكه مما سبق، تتضمن طرق لعلاج إصابة باكتيرية طرق للوقاية من إصابة بكتيرية في خاضع عرضه لهذا الخطر.

في بعض التجسيدات، يكون الخاضع عبارة عن إنسان.

تشتمل تجسيدات إضافية على إعطاء توليفة من المركبات إلى خاضع بحاجة لها. يمكن أن تتضمن توليفة مركب، تركيبة، تركيبة صيدلانية موصوفة في هذه الوثيقة مع دواء إضافي.

تتضمن بعض التجسيدات إعطاء مشترك لمركب، تركيبة، و/ أو تركيبة صيدلانية موصوفة في هذه الوثيقة، مع دواء إضافي. بواسطة التعبير "إعطاء مشترك co-administration"، يكون المقصود أنه يمكن أن يوجد اثنين أو أكثر من العوامل في تيار دم المريض في نفس الوقت، بغض النظر عن متى أو كيف يتم إعطاؤها فعلياً. في أحد التجسيدات، يتم إعطاء العوامل في نفس الوقت. في أحد هذه التجسيدات، يتم تحقيق الإعطاء في توليفة عن طريق تجميع العوامل في صورة جرعة واحدة. في تجسيد آخر، يتم إعطاء العوامل تتابعياً. في أحد التجسيدات يتم إعطاء العوامل بنفس الطريقة، مثل عن طريق الفم. في تجسيد آخر، يتم إعطاء العوامل من خلال طرق مختلفة، مثل أحدهم يعطى عن طريق الفم والآخر يعطى داخل الوريد.

تتضمن أمثلة الأدوية الإضافية عامل مضاد للبكتيريا، عامل مضاد للفطريات، عامل مضاد للفيروسات، عامل مضاد للالتهاب وعامل مضاد للحساسية.

تشتمل التجسدات المفضلة على توليفات من مركب، تركيبة أو تركيبة صيدلانية موصوفة في هذه الوثيقة مع عامل مضاد للبكتيريا مثل β- لاكتام. تشتمل أمثلة β- لاكتامات هذه على أموكسيسيلين Amoxicillin، أمبيسيللين Ampicillin (بيڤامبيسيللين Pivampicillin، هيتاسيللين Hetacillin، باكامبيسيللين Bacampicillin، ميتامبيسيللين Metampicillin، تالامبيسيللين Talampicillin)، إبيسيللين Epicillin، كاربينسيللين Carbenicillin (كارينداسيللين Carindacillin)، تبيكارسيللين Ticarcillin، تيموسيلين Temocillin، أزوليسيللين Azlocillin، بيبراسيللين Piperacillin، ميزلوسيللين Mezlocillin، ميسيلينام Mecillinam (بيڤاميسيلينام Pivmecillinam)، سولبينيسيللين Sulbenicillin، بنزيل بنسيلين Benzylpenicillin (G)، كلوميتوسيلين Clometocillin، بنزاثين بنزيل بنسيلين Benzathine benzylpenicillin، بروكاين بنزيل بنسيلين Procaine benzylpenicillin، أزيدوسيللين Azidocillin، بينباميسيللين Penamecillin، فينوكسي ميثيل بنسيلين Phenoxymethylpenicillin (V)، بروبيسيلين Propicillin، بنزاثين فينوكسي ميثيل بنسيلين Benzathine phenoxymethylpenicillin، فينيتيسيللين Pheneticillin، كلوكساسيللين Cloxacillin (على سبيل المثال، داي كلوكساسيللين

Dicloxacillin، فلوكلوكساسيللين Flucloxacillin)، أوكساسيللين Oxacillin، ميثيسيللين Meticillin، نافسيللين Nafcillin، فاروبينيم Faropenem، بيابينيم Biapenem، دوريبينيم Doripenem، إرتابينيم Ertapenem، إيميبينيم Imipenem، ميروبينيم Meropenem، بانيبينيم Panipenem، سيفازولين Cefazolin، سيفاسيتريل Cefacetrile، سيفادروكسيل Cefadroxil، سيفاليكسين Cefalexin، سيفالوجليسين Cefaloglycin، سيفالونيوم Cefalonium، سيفالوريدين Cefaloridine، سيفالوتين Cefalotin، سيفابيرين Cefapirin، سيفاتريزين Cefatrizine، سيفازيدون Cefazedone، سيفازافلور Cefazaflur، سيفرادين Cefradine، سيفروكسادين Cefroxadine، سيفتيزول Ceftezole، سيفاكلور Cefaclor، سيفاماندول Cefamandole، سيفمينوكس Cefminox، سيفونيسيد Cefonicid، سيسفورانيد Ceforanide، سيفوتيام Cefotiam، سيفبروزيل Cefprozil، سيفبوبيرازون Cefbuperazone، سيفوروكسيم Cefuroxime، سيفوزونام Cefuzonam، سيفوكسيتين Cefoxitin، سيفوتيتان Cefotetan، سيفميتازول Cefmetazole، لوراكاربيف Loracarbef، سيفيكسيم Cefixime، سيفترياكسون Ceftriaxone، سيفكابين Cefcapene، سيفدالوكسيم Cefdaloxime، سيفدينير Cefdinir، سيفديتورين Cefditoren، سيفيتاميت Cefetamet، سيفمينوكسيم Cefmenoxime، سيفوديزيم Cefodizime، سيفوبيرازون Cefoperazone، سيفوتاكسيم Cefotaxime، سيفبيميزول Cefpimizole، سيفبيراميد Cefpiramide، سيفبودوكسيم Cefpodoxime، سيفسولودين Cefsulodin، سييفتيرام Cefteram، سيفتيبوتين Ceftibuten، سيفتيولين Ceftiolene، سيفتيزوكسيم Ceftizoxime، فلوموكسيف Flomoxef، لاتاموكسيف Latamoxef، سيفيبيم Cefepime، سيفوزوبران Cefozopran، سيفبيروم Cefpirome، سيفكوينوم Cefquinome، سيفتوبيبرول Ceftobiprole، سيفتارولين Ceftaroline، سيفتيوفور Ceftiofur، سيفكوينوم Cefquinome، سيفوڤيسين Cefovecin، أزتريونام Aztreonam، تيجيمونام Tigemonam وكارومونام Carumonam.

تشتمل التجسدات المفضلة على β- لاكتامات مثل سيفتازيديم Ceftazidime، بيابينيم، دوريبينيم، إرتابينيم، إيميبينيم، ميروبينيم، تيبيبنيم، تيبيبنيم بيڤوكسيل Tebipenem pivoxil، أبابينيم Apapenem، وبانيبينيم.

تشتمل التجسدات الإضافية المفضلة على β- لاكتامات مثل أزتريونام، تيجيمونام، وكارومونام.

تتضمن بعض التجسيدات توليفة من المركبات، التركيبات و/ أو التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع عامل إضافي، حيث يشتمل العامل الإضافي على مونوباكتام monobactam. تشتمل أمثلة المونوباكاتامات monobactams على أزتريونام، تيجيمونام، نوكارديسين A nocardicin A، كارومونام، وتابتوكسين tabtoxin. في بعض هذه التجسيدات، يشتمل المركب، التركيبة و/ أو التركيبة الصيدلانية على مثبط من الفئة A، C، أو D بيتا-لاكتاماز. تتضمن بعض التجسيدات إعطاء مشترك للمركب، التركيبة أو التركيبة الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية.

تتضمن بعض التجسيدات توليفة من المركبات، التركيبات و/ أو التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع عامل إضافي، حيث يشتمل العامل الإضافي على مثبط من الفئة B بيتا لاكتاماز. يشتمل مثال على مثبط من الفئة B بيتا لاكتاماز على ME1071 (Yoshikazu Ishii et al, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-ß-Lactamase Inhibitor, against Metallo-ß-lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates." Antimicrob. Agents Chemother. (July 2010) doi:10.1128/AAC.01397-09). تتضمن بعض التجسيدات إعطاء مشترك للمركب، التركيبة أو التركيبة الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية.

تتضمن بعض التجسيدات توليفة من المركبات، التركيبات و/ أو التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع عامل إضافي، حيث يشتمل العامل الإضافي على واحد أو أكثر من العوامل التي تتضمن مثبط من الفئة A، B، C، أو D بيتا لاكتاماز. تتضمن بعض التجسيدات إعطاء مشترك للمركب، التركيبة أو التركيبة الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية.

الإشارات

يمكن استخدام المركبات والتركيبات التي تشتمل على المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة لعلاج إصابات بكتيرية. يمكن أن تشتمل الإصابات البكتيرية التي يمكن معالجتها باستخدام المركبات، التركيبات والطرق الموصوفة في هذه الوثيقة على نطاق واسع من البكتيريا. تشتمل أمثلة الكائنات الحية على بكتيريا جرام الموجبة Gram-positive bacteria، بكتيريا جرام السالبة Gram-

naerobic bacteria، بكتيريا هوائية aerobic bacteria وبكتيريا غير هوائية negative bacteria، مثل المكورات العنقودية Staphylococcus، الملبنة Lactobacillus، العقدية Streptococcus، الرزمية Sarcina، الإشريكية Escherichia، الأمعائية Enterobacter، الكلبسيلة Klebsiella، الزائفة Pseudomonas، الراكدة Acinetobacter، المتفطرة Mycobacterium، البروتيوس Proteus، العطيفة Campylobacter، الليمونية Citrobacter، النيسيرية Nisseria، الباكيلوس Baccillus، العصوانية Bacteroides، الهضمونية Peptococcus، الكلوستريديوم Clostridium، السالمونيلا Salmonella، الشيجلا Shigella، السراتية Serratia، المستدمية Haemophilus، البروسيلا Brucella وكائنات حية أخرى.

تشتمل أمثلة أخرى للإصابات البكتيرية على الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa، الزائفة المتألقة Pseudomonas fluorescens، الزائفة النهمة للحمض Pseudomonas acidovorans، الزائفة المقلية Pseudomonas alcaligenes، الزائفة الكريهة Pseudomonas putida، الإستينوتروفومية المالتوزية Stenotrophomonas maltophilia، بيركولديريا الشرهة Burkholderia cepacia، الإيروموناس هايدروفيلا Aeromonas hydrophilia، الإشريكية القولونية Escherichia coli، الليمونية الفرويندية Citrobacter freundii، السالمونيلا التيفية الفأرية Salmonella typhimurium، السالمونيلا التيفية Salmonella typhi، السالمونيلا التيفية النظيرة Salmonella paratyphi، الملهبة السالمونيلا Salmonella enteritidis، الشيجلا الزحار Shigella dysenteriae، الشيجلا الفلكسنرية Shigella flexneri، شيغيلة سونية Shigella sonnei، الأمعائية المذرقية Enterobacter cloacae، المرياحة الأمعائية Enterobacter aerogenes، الكلبسيلة الرئوية Klebsiella pneumoniae، كليبسيلا اوكسيتوكا Klebsiella oxytoca، السراتية الذابلة Serratia marcescens، الفرنسيسيلة التولارية Francisella tularensis، المورغانيلة المورغانية Morganella morganii، المتقلبة الرائعة Proteus mirabilis، المتقلبة الاعتيادية Proteus vulgaris، بروفيدينسا المقلية Providencia alcalifaciens، الرتغرية بروفيدينسا Providencia rettgeri، بروفيدينسا ستوارتية Providencia stuartii، راكدة بومانية Acinetobacter baumannii، الراكدة الكالكواسيتية Acinetobacter calcoaceticus، راكدة حالة للدم Acinetobacter haemolyticus، يرسينيا القولون Yersinia enterocolitica، يرسينيا بيستيس Yersinia pestis، يرسينيا الكاذبة Yersinia pseudotuberculosis، يرسينيا الوسيطة Yersinia intermedia، البورديتيلة السعال الديكي

Bordetella pertussis، البورديتيلة نظيرة الشاهوقية Bordetella parapertussis، البورديتيلة القصبية Bordetella bronchiseptica، المستدمية النزلية Haemophilus influenzae، المستدمية النزلية النظيرة Haemophilus parainfluenzae، المستدمية الحالة للدم Haemophilus haemolyticus، المستدمية النظيرة الحالة للدم Haemophilus parahaemolyticus، المستدمية الدوكرية Haemophilus ducreyi، الباستوريلة القتالة Pasteurella multocida، الباستوريلة الحالة للدم Pasteurella haemolytica، البرانهاميلة النزلية Branhamella catarrhalis، هيليكوباكتر بيلوري Helicobacter pylori، العطيفة الجنين Campylobacter fetus، العطيفة الصائمية Campylobacter jejuni، العطيفة القولونية Campylobacter coli، بوريليا بورجدورفيري Borrelia burgdorferi، ضمة الكوليرا Vibrio cholerae، نظيرة الحالة للدم الضمة Vibrio parahaemolyticus، البكتيريا المستروحة Legionella pneumophila، المستوحدة الليستيرية Listeria monocytogenes، النيسرية البنية Neisseria gonorrhoeae، النيسرية السحائية Neisseria meningitidis، النازعة للنترات Kingella، المواركسيلة Moraxella، الغاردنريلة المهبلية Gardnerella vaginalis، العصوانية الهشة Bacteroides fragilis، العصوانية المطرفة Bacteroides distasonis، مجموعة مناظرة للعصوانية A Bacteroides 3452A3452، العصوانية الشائعة Bacteroides vulgatus، العصوانية البيضاوية Bacteroides ovalus، العصوانية الثائية Bacteroides thetaiotaomicron، المتسقة العصوانية Bacteroides uniformis، العصوانية الإيغرتية Bacteroides eggerthii، العصوانية الحشوية Bacteroides splanchnicus، المطثية العسيرة Clostridium difficile، المتفطرة السلية Mycobacterium tuberculosis، المتفطرة الطيرية Mycobacterium avium، الجوانية المتفطرة Mycobacterium intracellulare، المتفطرة الجذامية Mycobacterium leprae، الخناق الوتدية Corynebacterium diphtheriae، المقرحة الوتدية Corynebacterium ulcerans، العقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae، القاطعة للدر العقدية Streptococcus agalactiae، العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes، البرازية المعوية Enterococcus faecalis، التكور المعوي Enterococcus faecium، المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus، المكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis، المكورات العنقودية المترممة Staphylococcus saprophyticus، المكورات العنقودية المتوسطة Staphylococcus intermedius، المكورات العنقودية الهيكوزية من النوع الهيكوزي الثانوي

Staphylococcus hyicus subsp. hyicus، المكورات العنقودية الحالة للدم Staphylococcus haemolyticus، المكورات الهومينيسة Staphylococcus hominis، أو العنقودية الحالة للكريات Staphylococcus saccharolyticus.

وللتوضيح الإضافي لهذا الاختراع، يتم تضمين الأمثلة التالية. يجب عدم تفسير الأمثلة، بالطبع، كتقييد محدد للاختراع. تكون اختلافات هذه الأمثلة ضمن مجال عناصر الحماية ضمن نطاق إدراك أحد المهرة في المجال وتعتبر أنها واقعة ضمن مجال الاختراع كما هو موصوف، ومحمي به. سوف يدرك القارئ أن الممارس الماهر، مدعم بالكشف الحالي، والماهر في ال مجال يكون قادر على تحضير واستخدام الاختراع بدون الأمثلة الشاملة. سوف تصف الأمثلة التالية الاختراع الحالي، ويتم استخدامها لأغراض التوضيح فقط، ويجب عدم تفسيرها كتقييد.

الأمثلة

الإجراءات العامة

يمكن تحضير المواد المستخدمة في تحضير مشتقات إستر حمض بورونيك الحلقية الموصوفة في هذه الوثيقة بواسطة طرق معروفة أو تكون متاحة تجارياً. سوف يدرك أحد الممارسين المهرة أن طرق تحضير المواد البادئة والمتلعقة وظيفياً بالمركبات المحمية في هذه الوثيقة تم وصفها بصفة عامة في وثيقة المجال بما في ذلك، على سبيل المثال، الإجراءات الموصوفة في براءة الاختراع الأمريكية رقم 7271186 وبراءة الاختراع الدولية رقم 2009064414، تم تضمين جميع محتويات كل منها في هذه الوثيقة كمراجع. في هذه التفاعلات، يكون من الممكن أيضاً استخدام متغيرات حيث تكون معروفة بنفسها لأولئك ذوي المهارة العادية في هذا المجال، ولكن لم يتم الإشارة إليها بتفصيل أكثر. تم تزويد الممارس الماهر بوثيقة المجال وتم تجهيز هذا الكشف أيضاً لتحضير أي من المركبات.

سوف يكون من المفهوم أن الممارس الماهر في مجال الكيمياء العضوية organic chemistry يمكن أن ينفذ بسهولة التعديلات بدون التوجيه الإضافي، أي، يكون أيضاً ضمن مجال وممارسة الممارس الماهر لتنفيذ هذه التعديلات. وتتضمن اختزال مكركبات الكربونيل إلى كحولاتها المقابلة، عمليات أكسدة، إدخال الأسيل، الاستبدالات العطرية، كلاً من الأليفة للإلكترون electrophilic والأليفة للنواة nucleophilic، معالجات بالإيثر، معالجة بالإستر وإرغاء saponification وما شابه ذلك. يتم مناقشة هذه التبديلات في نصوص قياسية مثل March Advanced Organic

Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (والتي تم تضمين محتوياتها في هذه الوثيقة كمراجع) وما شابه ذلك.

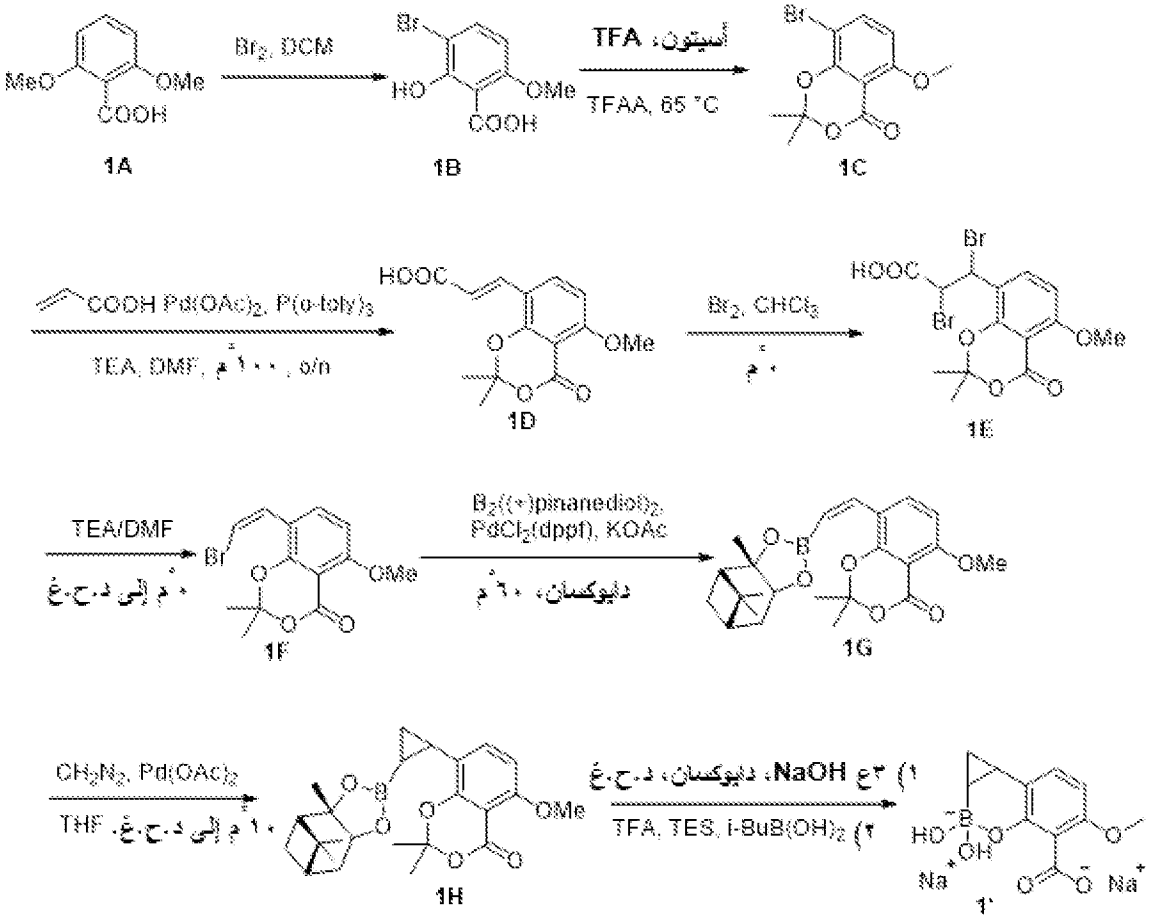
سوف يدرك الممارس الماهر بسهولة أنه يتم تنفيذ تفاعلات معينة بأفضل صورة عند إخفاء أو حماية المجموعات الوظيفية الأخرى في الجزيء، بالتالي تجنب أي تفاعلات جانبية غير مرغوب فيها و/ أو زيادة حصيلة التفاعل. يستخدم الممارس الماهر مجموعات حماية لتحقيق هذه النتائج الزائدة أو لتجنب التفاعلات غير المرغوب فها. يتم الحصول على هذه التفاعلات في وثيقة المجال وتكون أيضاً ضمن مجال الممارس الماهر. يمكن الحصول على أمثلة للكثير من التفاعلات على سبيل المثال في T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007)، التي تم تضمين جميع محتوياتها في هذه الوثيقة كمرجع.

تم تقديم المخططات النموذجية التالية لتوجيه القارئ، وتمثيل الطرق المفضلة لتحضير المركبات الممثلة في هذه الوثيقة. لا تكون هذه الطرق حصرية، وسوف يتضح أنه يمكن استخدام الطرق الأخرى لتحضير هذه المركبات. تشتمل هذه الطرق بالتحديد على تفاعلات كيميائية بأساس طور صلب، بما في ذلك الكيمياء التوليفية combinatorial chemistry. تم إعداد الممارس الماهر بالكامل لتحضير هذه المركبات بواسطة هذه الطرق المقدمة في المجال وهذا الكشف. يقصد بترقيم المركبات المستخدم في مخططات التخليق المصورة أدناه ترقيم لهذه المخططات الخاصة فقط، ويجب عدم التقييد بها أو الخلط مع نفس الترقيم في الأجزاء الأخرى بالطلب.

تكون العلامات التجارية المستخدمة في هذه الوثيقة عبارة عن أمثلة فقط وتعكس المواد التوضيحية المستخدمة في وقت الاختراع. سوف يدرك الممارس الماهر أن الاختلافات عمليات التصنيع، الوفيرة، وما شابهها، تكون متوقعة. بالتالي تكون الأمثلة، والعلامات التجارية المستخدمة بها غير حصرية، ولا يقصد بها التقييد، ولكن تكون مجرد توضيح لكيفية قيام ممارس ماهر باختيار تنفيذ واحدة أو أكثر من تجسيدات الاختراع.

المثال 1

ملح داي صوديوم من حمض 2- هيدروكسي -5- ميثوكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 2-Hydroxy-5-methoxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 1')



الخطوة 1: تخليق B1

تمت إضافة محلول من برومين (14.06 مل، 274 مللي مول، 1 مكافئ) في داي كلورومیثان dichloromethane (CH_2Cl_2) (20 مل) ببطء على مدار 8 ساعات إلى معلق من حمض 2، 6- داي ميثوكسي بنزويك 2,6-dimethoxybenzoic acid (A1) (50 جم، 274 مللي مول) في داي كلورومیثان (200 مل). بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، تم تسخين الملاط slurry باللون البرتقالي الفاتح وجزء من المذيب (ميثيل بروميد methyl bromide، هيدروجين بروميد hydrogen bromide وداي كلورومیثان) تمت إزالة عن طريق التقطير عند ضغط جوي atmospheric pressure (إجمالي حجم مقطّر 100 مل). تمت إضافة إيثانول (150 مل) وتم فصل باقي داي كلورومیثان بالتقطير عند ضغط جوي، ببطء زيادة درجة حرارة الحمام إلى 90

درجة مئوية. أثناء اكتمال التقطير (1 ساعة)، تم تبريد الخليط غير المتجانس إلى درجة حرارة الغرفة. بعد التقليب 1 ساعة عند درجة حرارة الغرفة، تم تبريد الملاط إلى 0 درجة مئوية. بعد التقليب عند 0 درجة مئوية لمدة 2 ساعة، تم تجميع المواد الصلبة بالترشيح. تم إعادة تدوير ناتج الترشيح لشطف الدورق وتقليبه بقضيب. تم شطف المواد الصلبة باستخدام إيثانول عند 0 درجة مئوية (2 x 50 مل)، والتجفيف بالهواء، ثم التجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على B1 على هيئة إبر بيضاء دقيقة (58.23 جم، 85.9٪).

الخطوة 2: تخليق C1

تمت إضافة حقنة سعة 10- مل معبأة باستخدام تراي فلورو أسيتيك أنهيدريد trifluoroacetic anhydride (11.25 مل، 81 مللي مول، 2 مكافئ) وحقنة سعة 20- مل معبأة باستخدام أسيتون acetone (17 مل، 232 مللي مول، 5.7 مكافئ) في نفس الوقت عن طريق مضخة ذات حقنة على مدار 24 ساعة إلى محلول رائق من B1 (10 جم، 40 مللي مول) في حمض تراي فلورو أسيتيك (10 مل) عند 70 درجة مئوية. بعد 1 ساعة، تبدأ المادة البادئة في الانفصال بالتبلور. تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل)، مما ينتج محلول رائق. بعد ساعة أخرى عند 70 درجة مئوية أصبح المحلول غير متجانس بشكل بسيط. أثناء اكتمال الإضافة، كروماتوجراف سائل عالي الأداء أوضح 89: 11 منتج إلى المادة البادئة. بعد التقليب عند 70 درجة مئوية طوال الليل، كانت النسبة 92: 8. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف باستخدام أسيتات إيثيل (15 مل)، والترشيح فوق سيليت، وتم شطف الطبقة والدورق باستخدام أسيتات إيثيل (2 x 10 مل). تم تركيز ناتج الترشيح الأسود الرائق إلى الجفاف. تم سحب المواد الصلبة في أسيتات إيثيل (50 مل) وداي كلوروميثان (10 مل، لتحسين قابلية ذوبان المنتج) والغسل مرتين باستخدام محلول مشبع من بيكربونات صوديوم sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) (50 و30 مل). تم تركيز المحلول البني/ الأسود إلى الجفاف. تم سحب المادة المتبقية في أسيتات إيثيل (10 مل) وتم تسخين الخليط إلى الإرجاع. تمت إضافة هبتان Heptane (3 x 10 مل) وتم نقل الخليط إلى الإرجاع (بعد أخر إضافة للهبتان، بدء المنتج في التبلور). تم إرجاع الخليط غير المتجانس لمدة 15 دقيقة وتركه ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة و0 درجة مئوية لمدة 2 ساعة، تم تجميع المواد الصلبة بالترشيح. تم إعادة تدوير ناتج الترشيح لشطف الدورق. تم شطف المواد الصلبة باستخدام 3: 1 هبتان/ أسيتات إيثيل عند 0

درجة مئوية (2 x 10 مل)، والتجفيف بالهواء، ثم التجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على C1 على هيئة مسحوق بلون قصديري فاتح (8.83 جم، 76٪).

الخطوة 3: تخليق المركب D1

إلى محلول من المركب C1 (8.61 جم، 30 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (30 مل) تمت إضافة حمض أكريليك acrylic acid (3.1 مل، 45 مللي مول، 1.5 مكافئ)، تراي إيثانول أمين triethanol amine (TEA) (12.5 مل، 90 مللي مول، 3 مكافئ)، بالاديوم أسيتات palladium(II) acetate ($Pd(OAc)_2$) (337 مجم، 1.5 مللي مول، 0.05 مكافئ) وتراي (o– توليل) فوسفين tri(o–tolyl)phosphine (913 مجم، 3.0 مللي مول، 0.1 مكافئ). تم كسح خليط التفاعل باستخدام نيتروجين والتقليب عند 100 درجة مئوية لمدة 14 ساعة. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 0.2 ع حمض هيدروكلوريك وداي كلورو ميثان للحصول على المركب D1 (5.3 جم، 64٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار، حيث تكون نقية بما يكفي.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ7.70–7.64 (m, 2H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J =16.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

الخطوة 4: تخليق المركب E1

إلى معلق من المركب D1 (5.2 جم، 18.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم chloroform ($CHCl_3$) (200 مل) تمت إضافة برومين سائل (1.1 مل، 21.5 مللي مول، 1.15 مكافئ) بالتقطير في 5 دقائق عند 0 درجة مئوية. تم تقليب محلول التفاعل عند 0 درجة مئوية لمدة 2 ساعة قبل تركيزه تحت ضغط منخفض. كانت المادة الصلبة باللون الأصفر الناتجة هي المركب الخام E1 (8.2 جم، 99٪)، حيث تم الاستخدام مباشرةً للخطوة التالية بدون تنقية.

الخطوة 5: تخليق المركب F1

إلى محلول من المركب E1 (8.2 جم، 18.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (24 مل) تمت إضافة تراي إيثيل أمين (5.2 مل، 37.4 مللي مول، 2.0 مكافئ) بالتقطير في 2 دقيقة عند 0 درجة مئوية. تم تدفئة خليط التفاعل الناتج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 8 ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات ethyl acetate (EtOAc) والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات

صوديوم sulfate sodium (Na_2SO_4)، تم تركيز الطبقة العضوية والمعالجة بكروماتوجراف chromatography (هكسانات hexanes/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب F1 (3.2 جم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

الخطوة 6: تخليق المركب G1

تم تقليب خليط من المركب F1 (626 مجم، 2.0 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس ((+)بينان دايولاتو) داي بورون bis((+)pinanediolato)diboron (1.1 جم، 3.0 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1,1′-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) [1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)) (163 مجم، 0.2 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات potassium acetate (KOAc) (400 مجم، 4.0 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان dioxane (15 مل) عند 60 درجة مئوية لمدة 2 ساعة تحت جو نيتروجين. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية organic layer والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب G1 (605 مجم، 73٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 413

الخطوة 7: تخليق المركب H1

إلى محلول من المركب G1 (98 مجم، 0.24 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (2.7 مجم، 0.012 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (3 مل) تمت ببطء إضافة داي آزو ميثان diazomethane (5 مل، محضرحديثاً، حوالي 0.2 إلى 0.3 مولارفي إيثر) عند −10 درجة مئوية في 15 دقيقة. تم تدفئة المحلول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة عمود كروماتوجراف column chromatography (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب H1 (70 مجم، 70٪) على هيئة زيت بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 427

الخطوة 8: تخليق المركب 1'

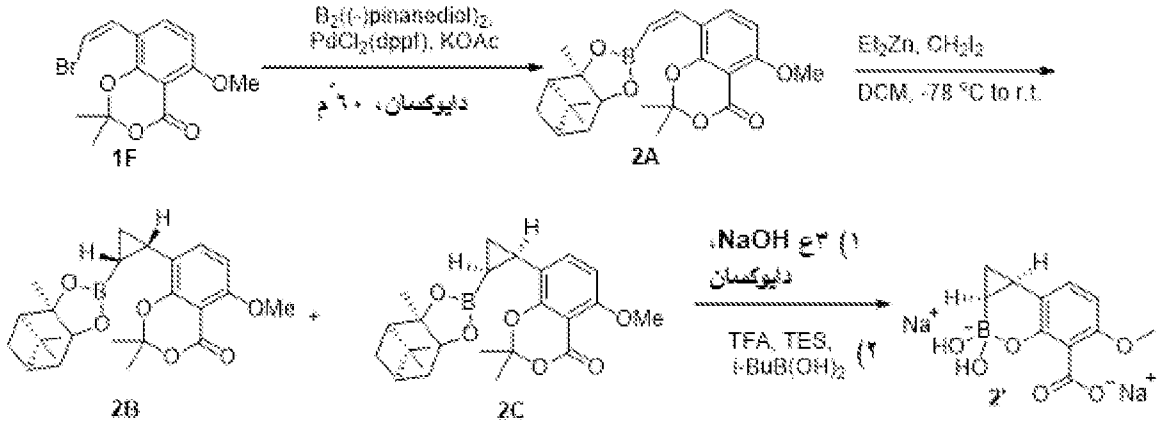
تم تقليب خليط من المركب H1 (95 مجم، 0.22 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (1.5 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (1.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل liquid chromatography mass spectrum (LCMS) أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية وتمت إضافة تراي إيثيل سيلان triethylsilane (TES) (200 مجم)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك isobutylboronic acid ($i-BuB(OH)_2$) (80 مجم) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH). تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة (26 مجم) في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (0.22 مل). بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام الناتج من المركب 1 في 0.6 مل الماء وتمت إضافة أسيتون (1.1 مل) بالتقطير. تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 10٪ الماء في أسيتون مرتين للحصول على ملح صوديوم من المركب 1 (24 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^1H NMR (D_2O, 300 MHz): δ6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.60–1.48 (m, 1H), 0.60–0.46 (m, 1H), 0.06 –0.10 (m, 2H).

ESI–MS: $[M-H_2O+H]^+$: 217

المثال 2

ملح داي صوديوم من حمض (1aS، bR7)-2- هيدروكسي -5- ميثوكسي -1a، 7b- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك -2-(1aS,7bR) hydroxy-5-methoxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2] benzoxaborinine-4- carboxylic acid (المركب 2').



الخطوة 1: تخليق المركب A2

تم تقليب خليط من المركب F1 (940 مجم، 3.0 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس ((-)بينان دايولاتو) داي بورون bis(pinanediolato)diboron(-)) (1.4 جم، 3.9 مللي مول، 1.3 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (245 مجم، 0.3 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (600 مجم، 6.0 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (15 مل) عند 60 درجة مئوية لمدة 2 ساعة تحت جو نيتروجين. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب A2 (560 مجم، 45٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 413

الخطوة 2: تخليق المركب C2

إلى محلول من داي إيثيل زنك diethyl zinc (Et_2Zn) (11.0 مل، 1 مولار في هكسانات، 11.0 مللي مول، 8.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (8 مل) تمت إضافة داي يودو ميثان diiodomethane (1.44 مل، 16.0 مللي مول، 12 مكافئ) بالتقطير في 3 دقائق عند -78 درجة مئوية تحت جو نيتروجين. تم تقليب الخليط الأبيض الناتج عند -78 درجة مئوية لمدة 10

دقائق قبل إضافة المركب A2 (560 مجم، 1.36 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (6 مل) بالتقطير في 5 دقائق. تم تدفئة المحلول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة في 6 ساعات والتقليب لمدة 30 ساعة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع تم استخلاصه باستخدام إيثيل أسيتات (x2). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم وبعد ذلك التركيز إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية بسرعة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على خليط من أيزومرين (B2 و C2) (510 مجم، الرنين المغناطيسي النووي/ كروماتوجراف سائل عالي الأداء أوضح ~ 1: 3 نسبة – أيزومرين) على هيئة زيت بلون أصفر. تم تنقية الخليط مرة أخرى بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على C3 على هيئة مادة صلبة بلون أبيض (154 مجم). ESI-MS: $[M+H]^+$: 427.

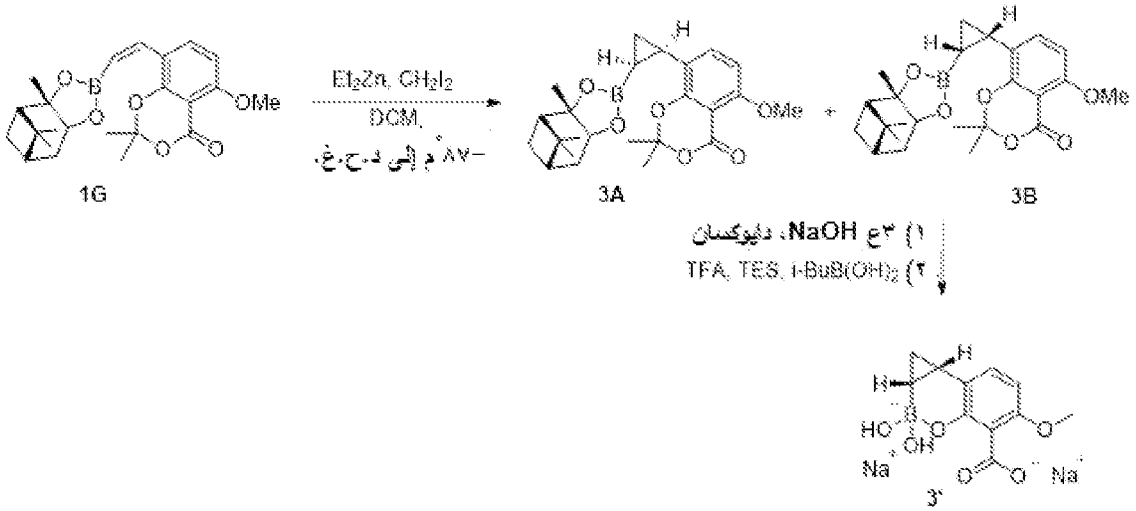
الخطوة 3: تخليق المركب 2'

تم تقليب خليط من المركب C2 (217 مجم، 0.51 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (3.0 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (3.0 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية وتمت إضافة تراي إيثيل سيلان (300 مجم)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (150 مجم) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على حمض حر من المركب 2 (74 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة (74 مجم) في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (0.58 مل). بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام الناتج من المركب 2 في 1.5 مل الماء وتمت إضافة أسيتون (4.5 مل) بالتقطير. تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 10٪ الماء في أسيتون مرتين للحصول على المركب 2' (82 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.62–1.55 (m, 1H), 0.64–0.55 (m, 1H), 0.12–0.050 (m, 2H). ESI-MS: $[M-H_2O+H]^+$: 217.

المثال 3

ملح داي صوديوم من حمض (aR1، bS7)-2- هيدروكسي -5- ميثوكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك -2-(1aR,7bS) hydroxy-5-methoxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2] benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 3')



الخطوة 1: تخليق المركب B3

إلى محلول من داي إيثيل زنك (13.6 مل، 1 مولار في هكسانات، 13.6 مللي مول، 8.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (8 مل) تمت إضافة داي يودو ميثان (1.69 مل، 21 مللي مول، 12 مكافئ) بالتقطير في 3 دقائق عند -78 درجة مئوية تحت جو نيتروجين. تم تقليب الخليط الأبيض الناتج عند -78 درجة مئوية لمدة 10 دقائق قبل إضافة المركب G1 (700 مجم، 1.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (8 مل) بالتقطير في 5 دقائق. تم تدفئة المحلول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة في 6 ساعات والتقليب لمدة 30 ساعة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع تم استخلاصه باستخدام إيثيل أسيتات (x2). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم وبعد ذلك التركيز إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية بسرعة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1)

للحصول على خليط من أيزومرين من المركب A3 و B3 (670 مجم، الرنين المغناطيسي النووي / كروماتوجراف سائل عالي الأداء أوضح ~ 1: 3 نسبة أيزومرين) على هيئة زيت بلون أصفر. تم تنقية الخليط مرة أخرى بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على 330 مجم B3 نقي على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI-MS: $[M+H]^+$: 427. تم تحديد التصميم المطلق لـ B3 بواسطة تحليل أشعة X ببلورة واحدة.

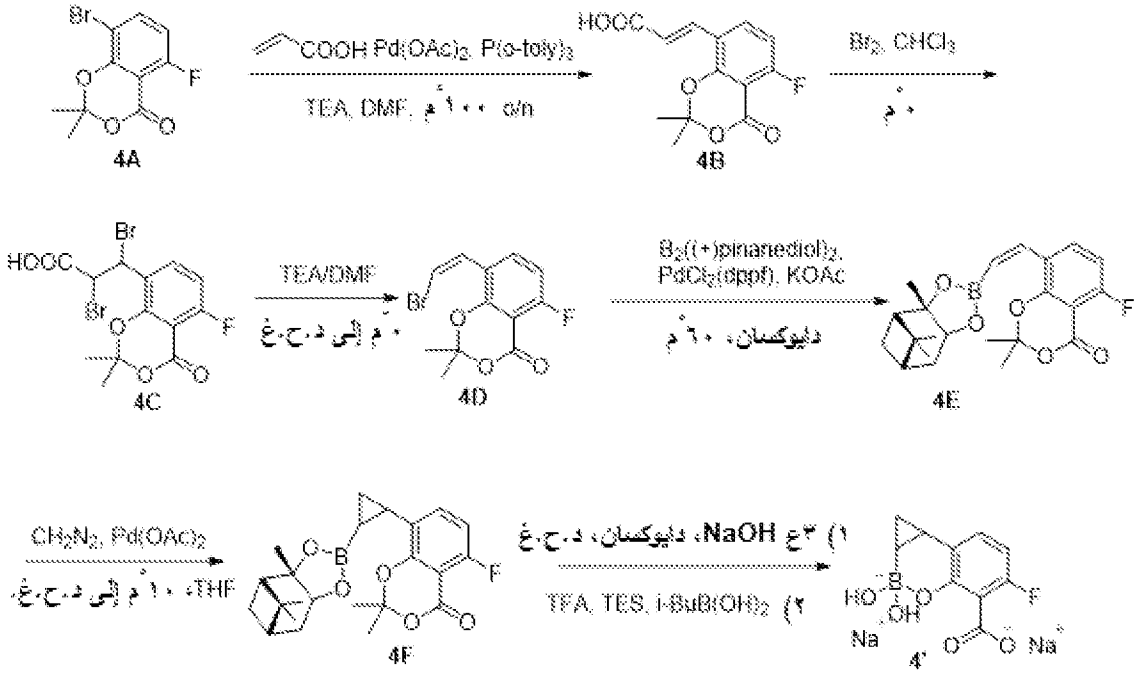
الخطوة 2: تخليق المركب 3'

تم تقليب خليط من المركب B3 (245 مجم، 0.58 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (4.0 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (4.0 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية وتمت إضافة تراي إيثيل سيلان (300 مجم)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (180 مجم) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على حمض حر من المركب 3 (80 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة (80 مجم) في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (0.62 مل). بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام الناتج من المركب 3 في 1.5 مل الماء وتمت إضافة أسيتون (4.5 مل) بالتقطير. تم تقيب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 10٪ الماء في أسيتون مرتين للحصول على المركب 3' (84 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.64–1.55 (m, 1H), 0.64–0.55 (m, 1H), 0.13–0.05 (m, 2H). ESI-MS: $[M-H_2O+H]^+$: 217.

المثال 4

ملح داي صوديوم من حمض 5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 5-Fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 4')



الخطوة 1: تخليق المركب A4

تم تحضير المركب A4 من مركب تيرت- بيوتوكسي كربونيل- بيوتيل إستر وسيط (تم الكشف عنه سابقاً في براءة الاختراع الدولية رقم 179308/2015) عن طريق نزع حماية حمض تراي فلورو أسيتيك يلي ذلك حماية أيزو بروبيليدين isopropylidene كما هو موصوف في الخطوة 2 من المثال 1.

الخطوة 2: تخليق المركب B4

إلى محلول من المركب A4 (16.0 جم، 58 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N- داي ميثيل فورماميد (50 مل) تمت إضافة حمض أكريليك (6.0 مل، 87 مللي مول، 1.5 مكافئ)، تراي إيثانول أمين (24 مل، 175 مللي مول، 3 مكافئ)، بالاديوم أسيتات (651 مجم، 2.9 مللي مول، 0.05 مكافئ) وتراي (o- توليل) فوسفين (1.77 جم، 5.8 مللي مول، 0.1 مكافئ). تم كسح خليط التفاعل باستخدام نيتروجين والتقليب عند 100 درجة مئوية لمدة 14 ساعة. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 0.2 ع حمض هيدروكلوريك و داي كلورو

ميثان للحصول على مادة صلبة بلون أصفر. تم إعادة بلورة المادة الصلبة في إيثيل أسيتات وهكسانات للحصول على المركب B4 (8.2 جم، 53٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ8.01 (dd, 1H), 7.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.57 (d, J=16.0 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H).

الخطوة 3: تخليق المركب C4

إلى معلق من المركب B4 (8.2 جم، 30.8 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم (300 مل) تمت إضافة برومين سائل (1.8 مل، 35.4 مللي مول، 1.15 مكافئ) بالتقطير في 5 دقائق عند 0 درجة مئوية. تم تقليب محلول التفاعل عند 0 درجة مئوية لمدة 2 ساعة قبل تركيزه تحت ضغط منخفض. كانت المادة الصلبة باللون الأصفر الناتجة هي المركب الخام C4 (14.7 جم)، حيث تم الاستخدام مباشرةً للخطوة التالية بدون تنقية.

الخطوة 4: تخليق المركب D4

إلى محلول من المركب C4 (14.7 جم، 30.8 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (35 مل) تمت إضافة تراي إيثيل أمين (8.6 مل، 61.6 مللي مول، 2.0 مكافئ) بالتقطير في 2 دقيقة عند 0 درجة مئوية. تم تدفئة خليط التفاعل الناتج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 8 ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم ، تم تركيز الطبقة العضوية والمعالجة بكروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب D4 (5.5 جم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ8.20 (dd, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H).

الخطوة 5: تخليق المركب E4

تم تقليب خليط من المركب D4 (700 مجم، 2.3 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس ((+)بينان دايولاتو) داي بورون bis((+)pinanediolato)diboron (1.24 جم، 3.5 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1’–بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (188 مجم، 0.23 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (450 مجم، 4.6 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (15

مل) عند 60 درجة مئوية لمدة 2 ساعة تحت جو نيتروجين. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب E4 (240 مجم، 26٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 401.

الخطوة 6: تخليق المركب F4

إلى محلول من المركب E4 (240 مجم، 0.6 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (6.8 مجم، 0.03 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (3 مل) تمت ببطء إضافة داي آزو ميثان (6 مل، محضرحديثاً، حوالي 0.2 إلى 0.3 مولار في إيثر) عند -10 درجة مئوية في 15 دقيقة. تم تدفئة المحلول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب F4 (240 مجم، 99٪) على هيئة زيت بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 415.

الخطوة 7: تخليق المركب 4'

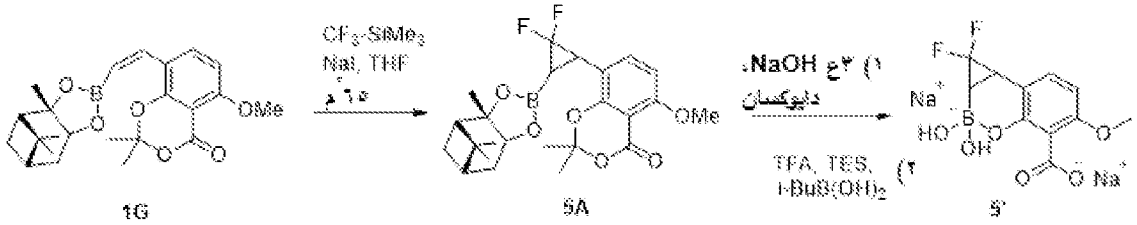
تم تقليب خليط من المركب F4 (140 مجم، 0.34 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (1.5 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (1.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية وتمت إضافة تراي إيثيل سيلان (250 مجم)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (100 مجم) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ حمض تراي فلورو أسيتيك). تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة (28 مجم) في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (0.27 مل). بعد التجفيد lyophilization، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام من المركب 4 في 1.0 مل الماء وتمت إضافة أسيتون (8.0 مل) بالتقطير. تم تقيب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة

لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام 10٪ الماء في أسيتون مرتين للحصول على المركب 4' (26 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR(D_2O, 300 MHz): δ6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65–1.56 (m, 1H), 0.67–0.57 (m, 1H), 0.14–0.03 (m, 2H). F NMR(D_2O, 300 MHz): δ−124.9. ESI-MS: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

المثال 5

ملح داي صوديوم من حمض 1، 1-داي فلورو -2- هيدروكسي -5- ميثوكسي -1a، 7b- داي هيدرو سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 1-Difluoro-2-1, hydroxy-5-methoxy-1a,7b-dihydrocyclopropa[c][1,2] benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 5')



1G 5A 5'

الخطوة 1: تخليق المركب A5

إلى معلق من المركب G1 (180 مجم، 0.44 مللي مول، 1.0 مكافئ) ويوديد صوديوم (52 مجم، 0.35 مللي مول، 0.8 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (6 مل) تمت إضافة ببطء تراي فلورو ميثيل تراي ميثيل سيلان trifluoromethyltrimethylsilane ($TMS-CF_3$) (0.65 مل، 4.4 مللي مول، 10 مكافئ) عند 65 درجة مئوية في 6 ساعات. بعد 12 ساعة أخرى، تم تبريد خليط التفاعل والتركيز إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/4 إلى 1/1) للحصول على المركب A5 (40 مجم، 20٪) على هيئة زيت بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 463.

الخطوة 2: تخليق المركب 5'

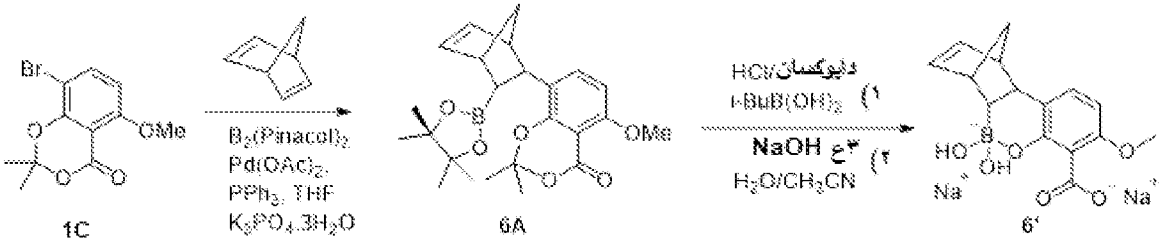
تم تقليب خليط من المركب A5 (40 مجم، 0.09 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (0.7 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (0.7 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية

وإضافة تراي إيثيل سيلان (80 مجم)، حمض تراي فلورو أسيتيك (1.5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (30 مجم) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH). تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة (10 مجم) في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم. بعد التجفيد، تم الحصول على المركب 5' على هيئة ملح صوديوم (11 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر.

^{1}H NMR(D_2O, 300 MHz): δ6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.05–0.92 (m, 1H). ESI-MS: [M-H_2O+H]$^+$: 253.

المثال 6

ملح داي صوديوم من حمض (R7، R10)-6- هيدروكسي -3- ميثوكسي -6a، 7، 10، 10a- تتراهيدرو -6H-7، 10- ميثانو داي بنزو [c، e][1، 2]أوكسا بورينين -4- كربوكسيليك (7R,10R)-6-hydroxy-3-methoxy-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-7,10-methanodibenzo[c,e][1,2]oxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 6')



الخطوة 1: تخليق المركب A6

إلى خليط من بالاديوم أسيتات (273 مجم، 1.22 مللي مول، 0.1 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (20 مل) تمت إضافة تراي فينيل فوسفين triphenylphosphine (PPh_3) (640 مجم، 2.44 مللي مول، 0.2 مكافئ) وتراي-بوتاسيوم فوسفات تراي هيدرات tri-Potassium phosphate trihydrate ($K_3PO_4.3H_2O$) (8.1 جم، 30.5 مللي مول، 2.5 مكافئ) في أنبوب محكم. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة تحت جو نيتروجين قبل إضافة المركب C1 (3.5 جم، 12.2 مللي مول، 1.0 مكافئ)، نوربورنادايين norbornadiene (2.25 جم، 24.4 مللي

مول، 2.0 مكافئ) وبيس (بيناكولاتو) داي بورون bis(pinacolato)diboron (4.65 جم، 18.3 مللي مول، 1.5 مكافئ). ثم تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 16 ساعة قبل الترشيح والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا silica (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 20: 1–8: 1) للحصول على المركب A6 (800 مجم، 17٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI–MS: $[M+H]^+$: 427.

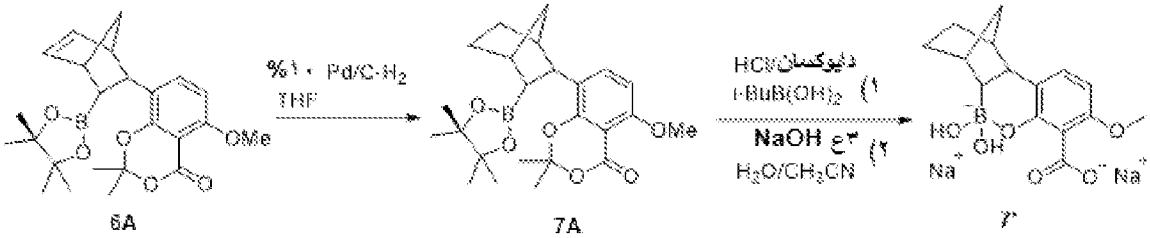
الخطوة 2: تخليق المركب 6'

إلى خليط من المركب A6 (300 مجم، 0.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (4 مل) و حمض هيدروكلوريك مركز (2 مل) تمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (144 مجم، 1.4 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة قبل تبخيره إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل acetonitrile (CH_3CN) (4 مل/ 4 مل) وتم التعديل إلى رقم هيدروجيني = 12 باستخدام 2 ع هيدروكسيد صوديوم. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل حتى يتم تحويل كل الدايمير dimer إلى مونومر monomer. تمت تنقية الخليط بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، ظروف متعادلة) للحصول على المركب 6' (13 مجم، 6٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI–MS: $[M+H]^+$: 287.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.36–1.24 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 1H).

المثال 7

ملح داي صوديوم من حمض (7R، 10S)-6- هيدروكسي -3- ميثوكسي -6a، 7، 8، 9، 10، 10a- هكسا هيدرو -6H-7، 10- ميثانو داي بنزو [c، e][1، 2] أوكسا بورينين -4- كربوكسيليك (7R,10S)-6-hydroxy-3-methoxy-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-7,10-methanodibenzo[c,e][1,2]oxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 7')



الخطوة 1: تخليق المركب A7

تم تقليب خليط من المركب A6 (300 مجم، 0.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم على كربون palladium on carbon (Pd/C) (30 مجم، 10٪ على كربون) في تتراهيدرو فيوران (10 مل) تحت جو هيدروجين (1 جو) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة حتى يشير الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل إلى اختفاء المادة البادئة. تم ترشيح الخليط وتبخيره إلى الجفاف للحصول على المركب A7 (560 مجم، 54٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI-MS: $[M+H]^+$: 429.

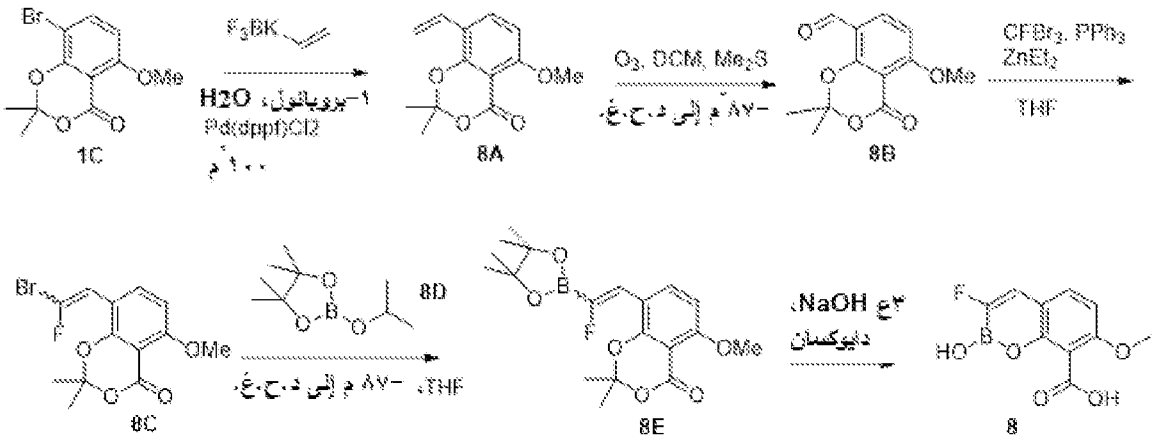
الخطوة 2: تخليق المركب 7'

إلى خليط من المركب A7 (300 مجم، 0.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (4 مل) وحمض هيدروكلوريك مركز (2 مل) تمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (143 مجم، 1.4 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة قبل تبخيره إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل (4 مل/ 4 مل) وتم التعديل إلى رقم هيدروجيني = 12 باستخدام 2 ع هيدروكسيد صوديوم. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل حتى يتم تحويل كل الدايمير إلى مونومر. تمت تنقية الخليط بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، ظروف متعادلة) للحصول على المركب 7' (32 مجم، 15٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI-MS: $[M+H]^+$: 289.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 0.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

المثال 8

حمض 3- فلورو -2- هيدروكسي -7- ميثوكسي -1، 2- بنزوكسا بورينين -8- كربوكسيليك (المركب 3-Fluoro-2-hydroxy-7-methoxy-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylic acid) (8



الخطوة 1: تخليق A8

تم نزع غاز خليط غير متجانس من أريل بروميد C1 aryl bromide (20 جم، 70 مللي مول)، ڤينيل تراي فلورو بورات vinyl trifluoroborate (11.2 جم، 84 مللي مول، 1.2 مكافئ) و[1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) (204 مجم، 0.4 ٪ مول) في 3/7 1- بروبانو/ الماء (100 مل) باستخدام أرجون argon عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (Et_3N) (14.6 مل، 104 مللي مول، 1.5 مكافئ) وتم تسخين خليط التفاعل عند 100 درجة مئوية. تحول خليط التفاعل غير المتجانس باللون البرتقالي إلى لون الكهرمان الخفيف المعكر قليلاً أثناء الوصول إلى 70 درجة مئوية. تم تبريد خليط التفاعل باللون البرتقالي/ الكهرماني إلى 50 درجة مئوية. تمت إضافة الماء (60 مل) وأسيتات إيثيل (60 مل). تم تبريد خليط التفاعل البرتقالي ثنائي الطور إلى درجة حرارة الغرفة

وترشيحه فوق سيليت 545 (2 جم). تم شطف الدورق والطبقة باستخدام أسيتات إيثيل (2 x 10 مل). تم تقسيم ناتج الترشيح. تم غسل الطبقة العضوية بالماء (60 مل)، ثم التركيز إلى الجفاف. تم سحب املادة الصلبة باللون البرتقالي في 3/7 1- بروبانول propanol1- / الماء (80 مل) والتسخين عند 90 درجة مئوية. تم الحصول على محلول ثنائي الطور biphasic solution. تمت إضافة بروبانول (6 مل) للحصول على محلول غير متجانس. أثناء التبريد، عند 60 درجة مئوية، تم الحصول على خليط ثنائي الطور. تمت إضافة البذور وترك الخليط ليبرد إلى 50 درجة مئوية؛ تم الحصول على خليط غير متجانس. بعد التقليب لمدة 1 ساعة عند 50 درجة مئوية. تم السماح بتبريد الملاط إلى درجة حرارة الغرفة ثم التقليب عند 0 درجة مئوية. بعد التقليب عند 0 درجة مئوية لمدة 2 ساعة، تم تجميع المواد الصلبة بالترشيح. تم إعادة تدوير ناتج الترشيح لشطف الدورق وتم شطف العجينة باستخدام 3/7 بروبانول/ الماء بارد (2 x 20 مل)، والتجفيف بالهواء ثم التجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على A8 على هيئة مادة صلبة بلون رمادي (12.30 جم، 75.4٪ حصيلة).

الخطوة 2: تخليق B8

إلى محلول من المركب A8 في داي كلورو ميثان تم إمرار فقاعات من O_3 عند -78 درجة مئوية حتى يتحول المحلول إلى أزرق خفيف. تم إمرار فقاعات النيتروجين داخله لإزالة اللون. تمت إضافة المحلول بلا لون إلى داي ميثيل كبريتيد (3 مل) والتدفئة ببطء إلى درجة حرارة الغرفة في 6 ساعات. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف للحصول على المركب B8.

الخطوة 3: تخليق المركب C8

إلى محلول من تراي فينيل فوسفين (1.33 جم، 5.06 مللي مول، 1.3 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (50 مل) تمت إضافة فلورو تراي بورمو ميثان (1.37 جم، 5.06 مللي مول، 1.3 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 5 دقائق، تمت إضافة المركب B8 (920 مجم، 3.9 مللي مول، 1.0 مكافئ). إلى المحلول الرائق الناتج تمت إضافة ببطء محلول داي إيثيل زنك (5.0 مل، 1.0 مولار في هكسانات، 5 مللي مول، 1.3 مكافئ) بالتقطير في 10 دقائق. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 20 ساعة قبل الإخماد باستخدام ميثانول (10 مل). تم تخفيف خليط التفاعل الناتج باستخدام إيثيل أسيتات والغسل بالماء. بعد التجفيف فوق كبريتات

صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب C8 (800 مجم، 62٪) على هيئة زيت بلون أصفر خفيف.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ7.83 (t, 1H), 6.65–6.58 (m, 1H + 1H from isomer 1), 6.15 (d, 1H from isomer 2), 3.95 (s, 3H).

الخطوة 4: تخليق المركب E8

إلى محلول من المركب C8 (800 مجم، 2.4 مللي مول، 1 مكافئ) والمركب D8 (0.59 مل، 2.9 مللي مول، 1.2 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (20 مل) تمت إضافة محلول n- بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (1.06 مل، 2.5 مولار في هكسان، 2.7 مللي مول، 1.1 مكافئ) بالتقطير على مدار 5 دقائق عند -78 درجة مئوية تحت جو نيتروجين. تم تدفئة المحلول الناتج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة في 3 ساعات قبل الإخماد باستخدام محلول كلوريد أمونيوم ammonium chloride مائي مشبع. تم استخلاص الخليط باستخدام إيثيل أسيتات (10x2 مل). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم وبعد ذلك التركيز إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية بسرعة بواسطة عمود كروماتوجراف (داي كلورو ميثان/ إيثيل أسيتات =1/5 إلى 1/1) للحصول على خليط من أيزومرين من المركب E8 (520 مجم، 57٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. ESI-MS: $[M+H]^+$: 379.

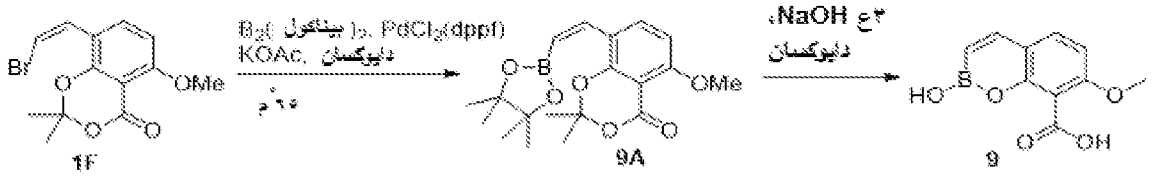
الخطوة 5: تخليق المركب 8

تم تقليب خليط من المركب E8 (460 مجم، 1.2 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (6.0 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (6.0 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تعديل الخليط إلى رقم هيدروجيني = 3 باستخدام 1 ع حمض هيدروكلوريك وتمت إضافة أسيتونيتريل للحصول على محلول رائق. تمت تنقية المحلول بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على حمض حر من المركب 8 (28 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR (D_2O+CD_3CN, 300 MHz): δ7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H). 19F NMR (D_2O + CD_3CN, 300 MHz): δ−135.47 (d). ESI−MS: $[M-H_2O+H]^+$: 221.

المثال 9

حمض 2- هيدروكسي -7- ميثوكسي -1، 2- بنزوكسا بورينين -8- كربوكسيليك 2-Hydroxy-7-methoxy-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylic acid (المركب 9)



الخطوة 1: تخليق المركب A9

تم تقليب خليط من المركب F1 (62 مجم، 0.2 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس (بيناكولاتو) داي بورون (76 مجم، 0.3 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (16 مجم، 0.02 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (40 مجم، 0.4 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (2 مل) عند 65 درجة مئوية لمدة 2 ساعة تحت جو نيتروجين. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات والغسل باستخدام 0.1 ع حمض هيدروكلوريك والماء. بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على المركب A9 (29 مجم، 40٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. ESI−MS: $[M+H]^+$: 361.

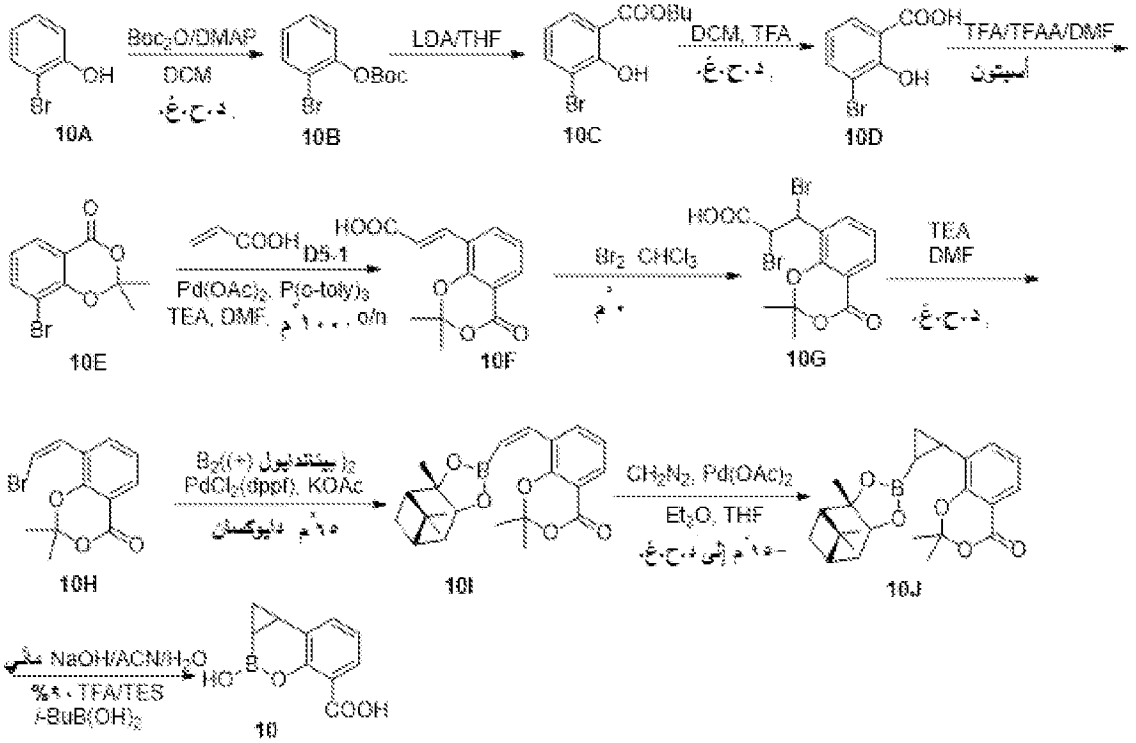
الخطوة 2: تخليق المركب 9

تم تقليب خليط من المركب A9 (29 مجم، 0.08 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (0.5 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (0.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تعديل خليط التفاعل إلى رقم هيدروجيني = 3 وتمت الإذابة في الماء/ أسيتونيتريل. تمت تنقية المحلول بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1٪ HCOOH) للحصول على حمض حر من المركب 9 (3.6 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ESI-MS: $[M-H_2O+H]^+$: 203.

المثال 10

حمض 2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 2-Hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 10)



الخطوة 1: تخليق B10

خليط من المركب A10 (20 جم، 116 مللي مول، 1.0 مكافئ) و4-داي ميثيل أمينو بيريدين 4-Dimethylaminopyridine (DMAP) (4.2 جم، 34 مللي مول، 0.3 مكافئ) في داي كلورو ميثان (200 مل) تمت إضافة أوكسيد تيرت- بيوتوكسي كربونيل (37.8 جم، 173 مللي مول، 1.5 مكافئ) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي flash chromatography على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 50: 1 إلى 20: 1) للحصول على المركب B10 (31 جم، 98٪) على هيئة زيت بلون أصفر فاتح.

الخطوة 2: تخليق C10

إلى محلول من المركب B10 (34 جم، 125 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (350 مل) تمت إضافة ليثيوم داي ايزوبروبيل أميد Lithium diisopropylamide (LDA) (75 مل، 150 مللي مول، 1.2 مكافئ) بالتقطير عند −78 درجة مئوية. تم تدفئة المحلول الناتج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 16 ساعة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 50: 1 إلى 20: 1) للحصول على المركب C10 (21.8 جم، 64٪) على هيئة زيت بلون أصفر فاتح.

الخطوة 3: تخليق D10

إلى محلول من المركب C10 (21.8 جم، 79.8 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (110 مل) تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك (110 مل) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 16 ساعة عند نفس درجة الحرارة، تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 50: 1 إلى 10: 1) للحصول على المركب D10 (13.9 جم، 80٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

الخطوة 4: تخليق E10

إلى محلول من المركب D10 (14.7 جم، 68 مللي مول، 1.0 مكافئ) في حمض تراي فلورو أسيتيك (95 مل) تمت إضافة N، N− داي ميثيل فورماميد (65 مل) عند 0 درجة مئوية، يلي ذلك ببطء إضافة أسيتون (50.6 مل) وحمض تراي فلورو أسيتيك (65 مل) في نفس الوقت. بعد 16 ساعة عند 100 درجة مئوية تحت جو نيتروجين، تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 50: 1 إلى 10: 1) للحصول على المركب E10 (7.7 جم، 44٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر.

الخطوة 5: تخليق F10

تم كسح خليط من المركب E10 (7.54 جم، 29.7 مللي مول، 1.0 مكافئ)، حمض أكريليك (3.18 جم، 44.2 مللي مول، 1.5 مكافئ)، بالاديوم أسيتات (662 مجم، 2.95 مللي مول، 0.1 مكافئ)، P(o−توليل)$_3$ $_3$P(o−toly) (1.81 جم، 5.9 مللي مول، 0.2 مكافئ) وتراي إيثانول

أمين (8.9 جم، 88.4 مللي مول، 3.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (150 مل) باستخدام نيتروجين (x3) وبعد ذلك التقليب عند 100 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم غسل المادة الصلبة الناتجة باستخدام 20٪ أسيتات إيثيل في هكسانات للحصول على المركب الخام F10 (4.4 جم، 60٪) على هيئة مادة صلبة بلون بني حيث تم استخدامها مباشرةً في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

الخطوة 6: تخليق G10

إلى خليط من المركب F10 (4.4 جم، 17.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم (200 مل) تمت إضافة بروميد (3.4 جم، 21.3 مللي مول، 1.2 مكافئ) على مدار 10 دقائق عند 0 درجة مئوية والتقليب عند نفس درجة الحرارة لمدة 2 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. كان المركب الخام الناتج G10 (7.2 جم، 99٪) عبارة عن مادة صلبة بلون بني حيث تم استخدامها مباشرةً في الخطوة التالية.

الخطوة 7: تخليق H10

إلى محلول من المركب G10 (7.2 جم، 17.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (100 مل) تمت إضافة تراي إيثانول أمين (3.59 جم، 35.5 مللي مول، 2.0 مكافئ) بالتقطير عند 0 درجة مئوية والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة قبل تبخيره إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 100: 1 إلى 5: 1) للحصول على المركب H10 (3.0 جم، 60٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح.

الخطوة 8: تخليق I10

تم كسح خليط من المركب H10 (800 مجم، 2.8 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس [(+)–بينان دايولاتو] داي بورون (1.5 جم، 4.3 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1’–بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (230 مجم، 0.28 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (560 مجم، 5.67 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (15 مل) باستخدام نيتروجين (x3) والتسخين عند 65 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. تم ترشيح خليط التفاعل وتبخيره إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 100: 1 إلى 5: 1)

للحصول على المركب I10 (240 مجم، 22٪) على هيئة زيت بلون أصفر فاتح. ESI-MS: $[M+H]^+$: 383.

الخطوة 9: تخليق J10

إلى خليط من المركب I10 (200 مجم، 0.52 مللي مول، 1.0 مكافئ) و بالاديوم أسيتات (5.9 مجم، 0.026 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (5 مل) تمت إضافة دي آزوميثان Diazomethane (CH_2N_2) (محضر حديثاً، في 15 مل داي إيثيل إيثر diethylether (Et_2O)، حوالي 6 مللي مول) ببطء على مدار 1 ساعة عند -15 درجة مئوية. تم تدفئة الخليط ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 16 ساعة. تم ترشيح الخليط وتبخيره إلى الجفاف للحصول على المركب J10 (200 مجم، 96٪) على هيئة زيت بلون أصفر فاتح. ESI-MS: $[M+H]^+$: 397.

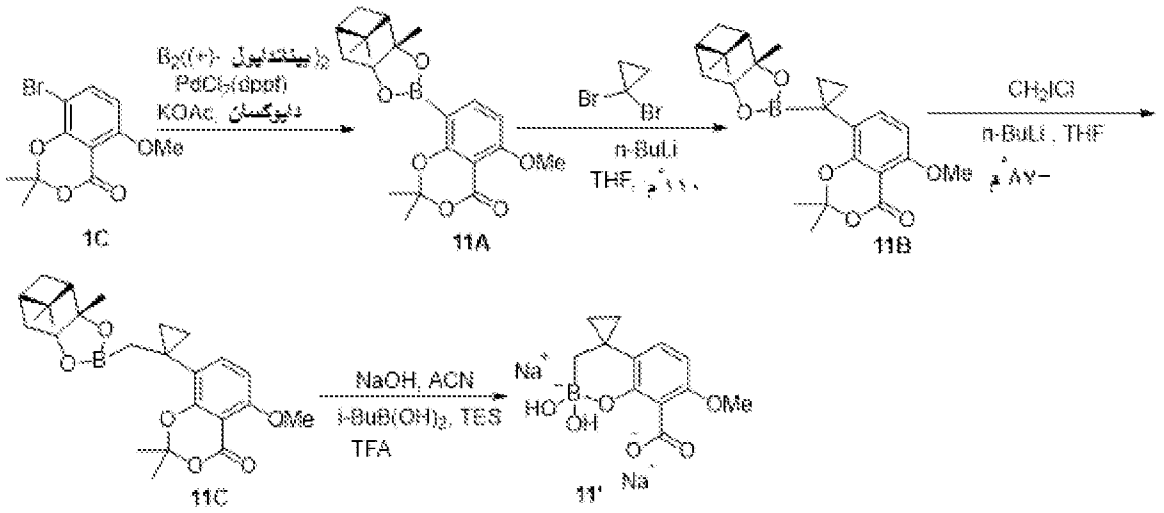
الخطوة 10: تخليق 10

إلى محلول من المركب J10 (200 مجم، 0.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل (5 مل) والماء (1 مل) تمت إضافة 3 ع هيدروكسيد صوديوم (1.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 3 ساعات عند 30 درجة مئوية، إلى الخليط الناتج تمت إضافة تراي إيثيل سيلان (2 مل)، حمض تراي فلورو أسيتيك (6 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (77 مجم، 0.76 مللي مول، 1.5 مكافئ) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. تم تركيز الخليط في الفراغ والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (18C) للحصول على 10 (20 مجم، 19٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.68 - 0.54 (m, 2H). ESI-MS: $[M+MeCN+H]^+$: 246.

المثال 11

ملح داي صوديوم من حمض 2- هيدروكسي -7- ميثوكسي - سبيرو[3H-1، 2- بنزوكسا بورينين -4، 1'- سيكلو بروبان]-8- كربوكسيليك 2-hydroxy-7-methoxy-spiro[3H-1,2-benzoxaborinine-4,1'-cyclopropane]-8-carboxylic acid (المركب 11')



الخطوة 1: تخليق A11

تم تقليب خليط من المركب C1 (10.0 جم، 34.8 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون (18.7 جم، 52.2 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (1.42 جم، 1.74 مللي مول، 0.05 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (10.2 جم، 105 مللي مول، 3.0 مكافئ) في دايوكسان (80 مل) عند 85 درجة مئوية لمدة 16 ساعة تحت جو نيتروجين. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة. تم تبريد الخليط، والترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 100: 0 إلى 5: 1) للحصول على المركب A11 (8.07 جم، 60٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر خفيف. ESI-MS: $[M+H]^+$: 387.

الخطوة 2: تخليق B11

إلى محلول من المركب 1، 1- داي برومو سيكلو بروبان (4.4 جم، 22.1 مللي مول، 2.1 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (15 مل) تمت إضافة n-بيوتيل ليثيوم n-butyl lithium (n-BuLi) (6.2 مل، 15.5 مللي مول، 1.5 مكافئ) ببطء على مدار 30 دقيقة عند -110 درجة مئوية

والتقليب لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة. ثم تمت إضافة المركب A11 (4 جم، 10.36 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (25 مل) إلى خليط التفاعل على مدار 20 دقيقة. بعد 2 ساعة عند −110 درجة مئوية، تم تدفئة خليط التفاعل ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 16 ساعة. تم إخماد الخليط باستخدام كلوريد أمونيوم chloride ammonium (NH_4Cl) مائي مشبع (4 مل) والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل (3 x 20 مل). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم قبل تركيزه تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 100: 0 إلى 10: 1) للحصول على المركب B11 (2.0 جم، 45٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر خفيف. ESI− MS: $[M+H]^+$: 427.

الخطوة 3: تخليق C11

إلى محلول من المركب B11 (1 جم، 2.3 مللي مول، 1.0 مكافئ) وكلوروإيودوميثان chloroiodomethane (CH_2ICl) (2.07 جم، 11.8 مللي مول، 5.1 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (50 مل) تمت إضافة n−بيوتيل ليثيوم (1.8 مل، 4.6 مللي مول، 2.0 مكافئ) عند −78 درجة مئوية. بعد 2 ساعة عند −78 درجة مئوية، تم تدفئة خليط التفاعل ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 16 ساعة. تم إخماد الخليط باستخدام كلوريد أمونيوم مائي مشبع (4 مل) والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل (3 x 20 مل). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم قبل تركيزه تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 100: 0 إلى 10: 1) للحصول على المركب C11 (380 مجم، 37٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض. ESI−MS: $[M+H]^+$: 441.

الخطوة 4: تخليق المركب 11'

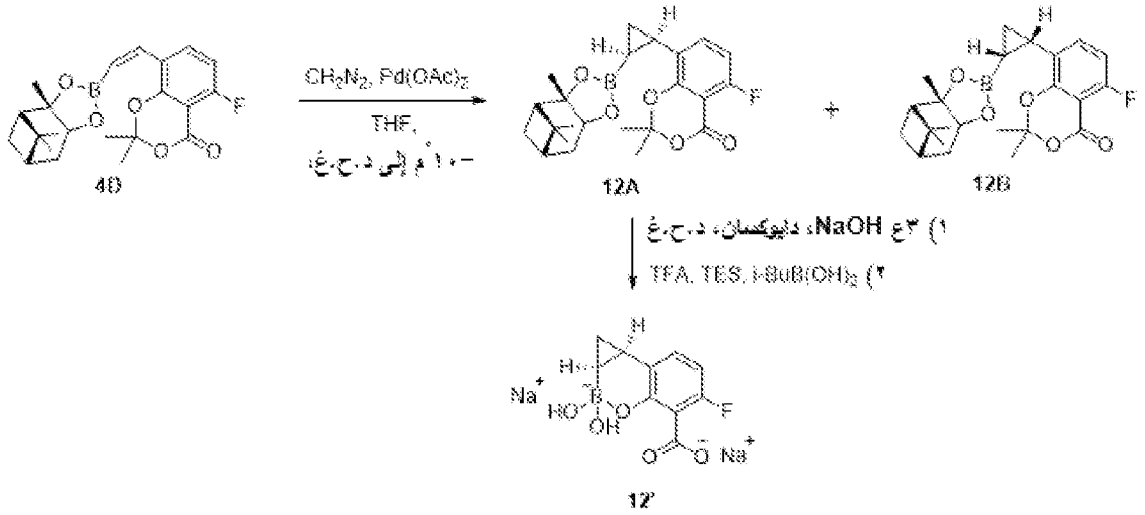
إلى محلول من المركب C11 (190 مجم، 0.432 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل (3 مل) تمت إضافة 3 ع هيدروكسيد صوديوم (3 مل) عند درجة حرارة الغرفة. بعد ساعتين، إلى الخليط الناتج تمت إضافة تراي إيثيل سيلان (2 مل)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (88 مجم، 0.86 مللي مول، 2.0 مكافئ) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. تم تركيز الخليط في الفراغ، وإعادة الإذابة في أسيتونيتريل / الماء وتم التعديل إلى رقم هيدروجيني = 12

باستخدام 3 ع هيدروكسيد صوديوم. تم تنقية المحلول الناتج بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، متعادل) للحصول على ملح داي صوديوم المركب 11' (40 مجم، 37٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 0.68 (t, 2H), 0.56 (t, 2H), 0.45 (s, 2H). ESI-MS: $[M+H]^+$: 249.

المثال 12

ملح داي صوديوم من حمض (aS1، bR7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك -(1aS,7bR)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2] benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 12')



الخطوة 1: تخليق A12 وB12

إلى محلول من المركب D4 (2.0 جم، 5.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (56 مجم، 0.25 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (30 مل) تمت ببطء إضافة داي آزو ميثان (200 مل، محضرحديثاً، حوالي 0.2 مولار في إيثر، 10 مكافئ) عند -20 درجة مئوية في 2 ساعة. تم تدفئة المحلول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 12 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/3 إلى 1/1) للحصول على خليط من المركب A12 وB12 (1.96 جم، 99٪) على هيئة

زيت بلون أصفر. تم تنقية الأيزومرين أيضاً بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1 ٪ HCOOH) للحصول على A12 (650 مجم، 31٪) وB12 (750 مجم، 36٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) for 12A: δ 7.37–7.33 (m, 1H), 6.73 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 2.27–2.24 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.29–1.21 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17–1.13 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.56–0.53 (m, 1H), 0.52–0.49 (m, 1H). ESI–MS: $[M+H]^+$: 415.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) for 12B: δ 7.32–7.25 (m, 1H), 6.72 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 2.28–2.24 (m, 1H), 2.17–2.14 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.21–1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16–1.13 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.53–0.47 (m, 2H). ESI–MS: $[M+H]^+$: 415.

الخطوة 2: تخليق 12'

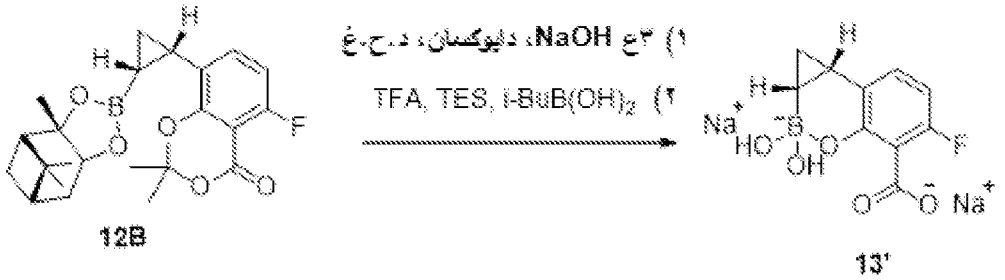
تم تقليب خليط من المركب A12 (650 مجم، 1.6 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (4 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (1.05 مل، 2 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية وتمت إضافة تراي إيثيل سيلان (1 مل)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (320 مجم، 3.14 مللي مول، 2 مكافئ) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1 ٪ حمض تراي فلورو أسيتيك) للحصول على حمض حر من المركب 12 (132 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض بعد التجفيد. تمت إذابتها في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني=9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (1.02 مل). بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام في 2.0 مل الماء وتمت إضافة ببطء أسيتون (50 مل). تم تقيب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم

ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام أسيتون مرتين للحصول على ملح داي صوديوم المركب 12'(146 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR(D_2O, 300 MHz): δ6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). ^{19}F NMR(D_2O, 300 MHz): δ-124.9. ESI-MS: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

المثال 13

ملح داي صوديوم من حمض (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك -2-(1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2] benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 13')



12B

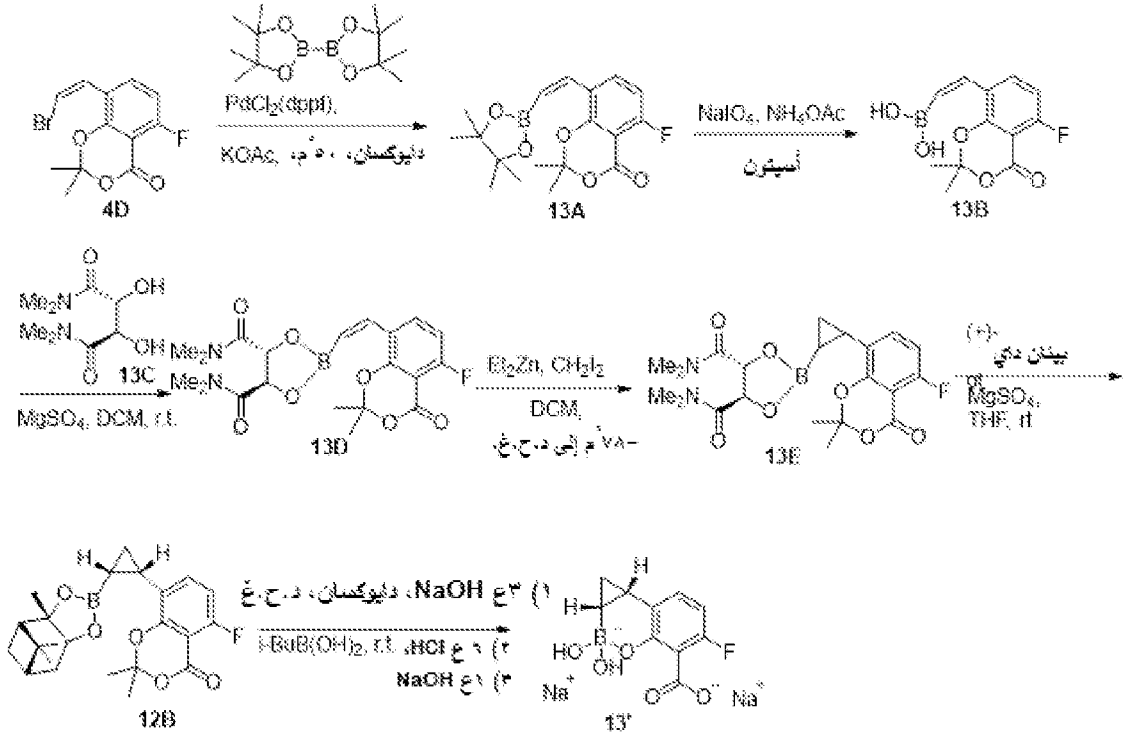
13'

تم تقليب خليط من المركب B12 (750 مجم، 1.8 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (4 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (1.2 مل، 2 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تبريد خليط التفاعل إلى 0 درجة مئوية، تمت إضافة تراي إيثيل سيلان (1 مل)، حمض تراي فلورو أسيتيك (5 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (369 مجم، 3.6 مللي مول، 2 مكافئ) على التوالي. تم تقليب المحلول الرائق الأصفر الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة قبل تركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في الماء/ أسيتونيتريل والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1 ٪ حمض تراي فلورو أسيتيك) للحصول على حمض حر من المركب 13 (160 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض بعد التجفيد. تمت إذابته في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (1.38 مل). بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام في 2.0 مل الماء وتمت

إضافة ببطء أسيتون (50 مل). تم تقيب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة الصلبة باستخدام أسيتون مرتين للحصول على ملح داي صوديوم من المركب 13' (145 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). ^{19}F NMR (D_2O, 300 MHz): δ−124.9. ESI−MS: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

على نحو بديل، يمكن تخليق المركب 13' باستخدام طريقة إدخال سيكلو بروبان تشاكلية انتقائية كما هو موضح في المخطط التالي:



الخطوة 1: تخليق A13

تم تحضير المركب الوسيط A13 من D4 باستخدام الطريقة الموصوفة في الخطوة 1 من المثال 9.

الخطوة 2: تخليق B13

إلى محلول من المركب A13 (23.5 جم، 67.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتون (675 مل) والماء (41 مل) تمت إضافة محلول أسيتات أمونيوم مائي (304 مل، 1 مولار في الماء، 4.5 مكافئ)، يلي ذلك صوديوم بيريودات sodium periodate (43.4 جم، 203 مللي مول، 3.0

مكافئ) عند 0 درجة مئوية. تم تسخين خليط التفاعل الناتج إلى 40 درجة مئوية والتقليب عند نفس درجة الحرارة حتى يظهر الرنين المغناطيسي النووي والطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل اختفاء A13 (تستغرق بشكل معتدل 24 ساعة). تم ترشيح خليط التفاعل باستخدام سيليت celite والغسل باستخدام أسيتون. تم تركيز ناتج الترشيح إلى حوالي 250 مل والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان (300 مل) وأسيتات إيثيل (300 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق كبريتات صوديوم قبل تركيزه تحت ضغط منخفض. تم الحصول على المركب الخام B13 (12.0 جم) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر، حيث تم الاستخدام مباشرةً للخطوة التالية بدون تنقية. ESI-MS: $[M+H]^+$: 267.

الخطوة 3: تخليق D13

إلى محلول من المركب الخام B13 (12.0 جم، ~ 45 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (150 مل) تمت إضافة C13 (11.0 جم، 54 مللي مول، 1.2 مكافئ) وكبريتات مغنسيوم magnesium sulfate ($MgSO_4$) (12 جم). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة قبل الترشيح تحت جو نيتروجين. إلى ناتج الترشيح تمت إضافة كمية أخرى من C13 (4.6 جم، 23 مللي مول، 0.5 مكافئ). تم استخدام المحلول الناتج من D13 مباشرةً في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية. ESI-MS: $[M-S4+H]^+$: 267.

الخطوة 4: تخليق E13

تمت إضافة محلول من داي إيثيل زنك (360 مل، 1.0 مولار من المحلول في هكسانات، 8.0 مكافئ) إلى داي كلورو ميثان (600 مل) عند -78 درجة مئوية، يلي ذلك داي يودو ميثان (44 مل، 12 مكافئ) بالتقطير. تم تقليب الخليط الأبيض الناتج عند -78 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة قبل إضافة محلول من D13 (~ 45 مللي مول، محلول داي كلورو ميثان من الخطوة السابقة، سابق التبريد إلى -78 درجة مئوية) عن طريق كانيولا تحت جو نيتروجين. تم تقليب خليط التفاعل الناتج عند -78 درجة مئوية لمدة 3 ساعات والتدفئة ببطء إلى درجة حرارة الغرفة على مدار مدة 4 ساعات. تم إخماد التفاعل باستخدام كلوريد أمونيوم مائي مشبع (~ 1 لتر) والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان (500 مل) وأسيتات إيثيل (500 مل). بعد التجفيف فوق كبريتات صوديوم، تم تركيز الطبقة العضوية للحصول على المركب الخام E13 على هيئة مادة صلبة بلون أصفر، حيث تم الاستخدام مباشرةً للخطوة التالية بدون تنقية. ESI-MS: $[M-S4+H]^+$: 281.

الخطوة 5: تخليق B12

إلى محلول من المركب الخام E13 (~ 45 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (~ 150 مل) تمت إضافة (+)- بينانيدايول pinanediol-(+) (23.0 جم، 135 مللي مول، 3.0 مكافئ) وكبريتات مغنسيوم (20 جم). تم تقليب خليط التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة قبل الترشيح والتركيز إلى الجفاف. تم تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة عمود كروماتوجراف (هكسانات/ إيثيل أسيتات = 1/5 إلى 1/3) للحصول على المركب B12 (12.1 جم، ~ 90٪ نقاء و~ 93٪ de) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر. تمت تنقية المنتج مرة أخرى بواسطة إعادة البلورة في 10٪ أسيتات إيثيل في هكسانات للحصول على 6.8 جم B12 نقي (> 99٪ نقاء و> 99٪ de).

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) for 12B: δ 7.32–7.25 (m, 1H), 6.72 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 2.28–2.24 (m, 1H), 2.17–2.14 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.21–1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16–1.13 (m, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.53–0.47 (m, 2H).

الخطوة 6: تخليق المركب 13'

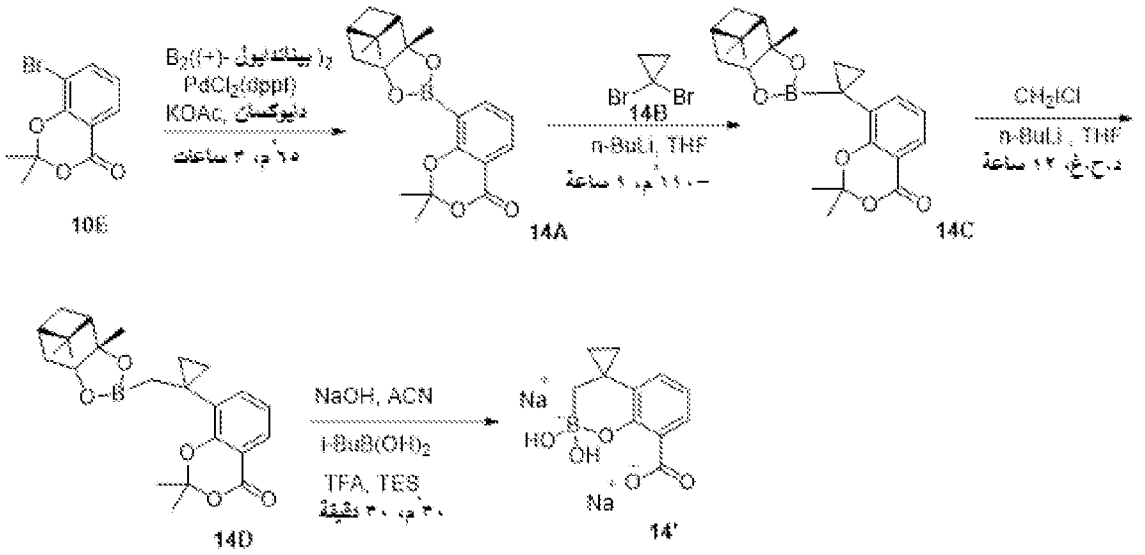
تم تقليب خليط من المركب B12 (830 مجم، 2 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (8 مل) و3 ع هيدروكسيد صوديوم (4 مل، 6 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل أشار إلى اختفاء المادة البادئة. تم تعديل خليط التفاعل إلى رقم هيدروجيني = 2 باستخدام 6 ع حمض هيدروكلوريك وتمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (815 مجم، 8 مللي مول، 4 مكافئ) على التوالي. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات وبعد ذلك التنقية مباشرً بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، أسيتونيتريل والماء على هيئة أطوار متحركة، 0.1 ٪ HCOOH) للحصول على حمض حر من المركب 13 (310 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض بعد التجفيد. تمت إذابته في أسيتونيتريل / الماء والتعديل إلى رقم هيدروجيني = 9.5 باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم. بعد التجفيد، تمت إذابة ملح الصوديوم الخام في 0.5 مل من الماء وإضافة أسيتون (25 مل) ببطء. تم تقيب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح الخليط وتم غسل المادة

الصلبة باستخدام أسيتون مرتين للحصول على 13' (146 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 1H), 0.14 (m, 2H). ^{19}F NMR (D_2O, 300 MHz): δ-124.9. ESI-MS: $[M-H2O+H]^+$: 205.

المثال 14

ملح داي صوديوم من حمض 4، 4-داي هيدروكسي سبيرو[5- أوكسا-4- بورانويد باي سيكلو [4.4.0] ديكا-1(6)، 7، 9- ترايين-2، 1'- سيكلو بروبان]-7- كربوكسيليك 4-4, dihydroxyspiro[5-oxa-4-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),7,9-triene-2,1'-cyclopropane]-7-carboxylic acid (المركب 14')



الخطوة 1: تخليق A14

إلى محلول من المركب E10 (10 جم، 35.46 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون bis[(+)-pinanediolato]diboron (15.2 جم، 42.55 مللي مول، 1.2 مكافئ) و[1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (2.9 جم، 3.546 مللي مول، 0.1 مكافئ) في دايوكسان (250 مل) تمت إضافة بوتاسيوم أسيتات (7.0 جم، 71 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 65 درجة مئوية لمدة 3 ساعات تحت جو نيتروجين. ثم تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة

عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 100: 1~10: 1) للحصول على المركب A14 (2.9 جم، 21٪).

الخطوة 2: تخليق C14

تم تبريد محلول من المركب B14 (2.8 جم، 14.04 مللي مول، 2.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (25 مل) إلى −110 درجة مئوية، ثم تمت إضافة n−بيوتيل ليثيوم (4.2 مل، 10.53 مللي مول، 1.5 مكافئ) ببطء والتقليب عند −110 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. ثم تمت إضافة محلول من المركب A14 (2.5 جم، 7.02 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (25 مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة تحت جو نيتروجين. بعد اكتمال التفاعل، تم صب الخليط في كلوريد أمونيوم مائي، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز، والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 5: 1~10: 1) للحصول على المركب C14 (880 مجم، 35٪).

الخطوة 3: تخليق D14

إلى محلول من المركب C14 (880 مجم، 2.22 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (15 مل) تمت إضافة كلوروإيودوميثان (2.0 جم، 11.11 مللي مول، 5.0 مكافئ)، والتبريد إلى −78 درجة مئوية. إلى المحلول تمت إضافة n−بيوتيل ليثيوم (2.7 مل، 6.66 مللي مول، 3.0 مكافئ) ببطء والتقليب عند −78 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة تحت جو نيتروجين. بعد اكتمال التفاعل، تم صب الخليط في كلوريد أمونيوم مائي، والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز، والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 5: 1~10: 1) للحصول على المركب D14 (110 مجم، 25٪).

الخطوة 4: تخليق المركب 14'

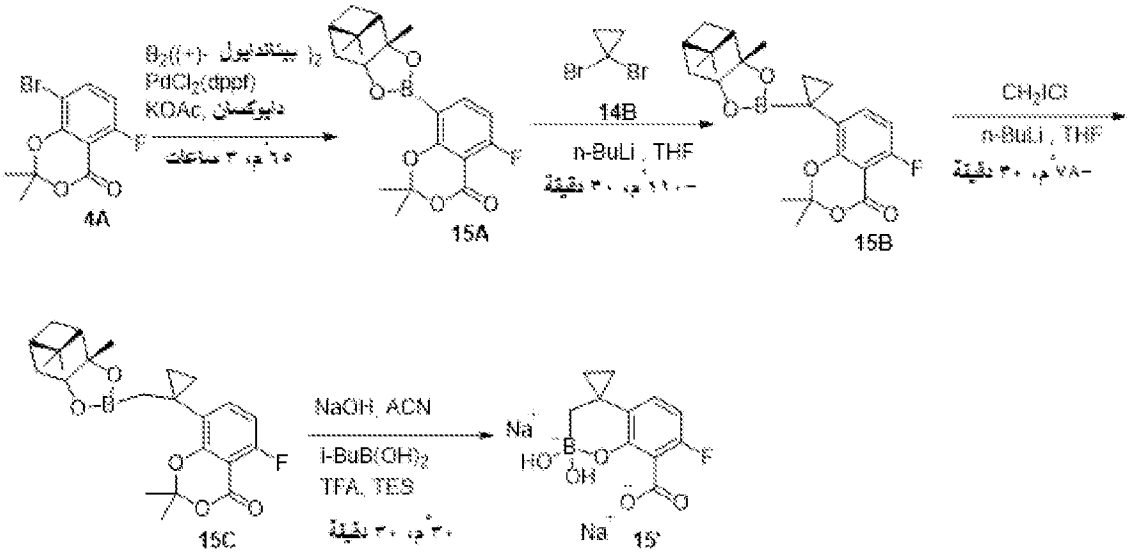
إلى خليط من المركب D14 (100 مجم، 0.24 مللي مول، 1.0 مكافئ) في الماء/ أسيتونيتريل (0.5 مل/ 3 مل) تمت إضافة 2 ع هيدروكسيد صوديوم (0.24 مل، 0.48 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. إلى الخليط تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك / تراي إيثيل سيلان (4 مل/ 1 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (48.9

مجم، 0.48 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 30 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. تم تعديل المحلول باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم إلى رقم هيدروجيني~10.. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب 14' (4 مجم، 15٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 260[M+ACN+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41–6.24 (m, 1H), 0.85–0.76 (m, 2H), 0.69–0.64 (m, 2H), 0.56–0.51 (m, 2H).

المثال 15

ملح داي صوديوم من حمض 8- فلورو -4، 4-داي هيدروكسي - سبيرو[5- أوكسا-4- بورانويد باي سيكلو [4.4.0] ديكا-1(6)، 7، 9- ترايين-2، 1'- سيكلو بروبان]-7- كربوكسيليك 8-fluoro-4,4-dihydroxy-spiro[5-oxa-4-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),7,9-triene-2,1'-cyclopropane]-7-carboxylic acid (المركب 15')



الخطوة 1: تخليق المركب A15

تم تقليب خليط من المركب A4 (7.0 جم، 25.44 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون (10.9 جم، 30.52 مللي مول، 1.2 مكافئ) و[1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (2.08 جم، 2.544 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (5.0 جم، 50.88 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (200 مل) عند 65 درجة مئوية لمدة 3 ساعات تحت جو نيتروجين. تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ. تم

تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 100: 1~10: 1) للحصول على المركب A15 (3.0 جم، 31٪).

الخطوة 2: تخليق المركب B15

إلى محلول من المركب A15 (3.19 جم، 16.02 مللي مول، 2.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (25 مل) عند −110 درجة مئوية تمت إضافة n−بيوتيل ليثيوم (2.5 مولار، 4.8 مل، 12.01 مللي مول، 1.5 مكافئ) ببطء والتقليب عند −110 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. ثم تمت إضافة محلول من المركب B14 (3.0 جم، 8.01 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (25 مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة تحت جو نيتروجين. بعد اكتمال التفاعل، تم صب الخليط في كلوريد أمونيوم مائي، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين brine، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز للحصول على المركب B15 (1.0 جم، 30٪).

الخطوة 3: تخليق المركب C15

إلى محلول من المركب B15 (800 مجم، 1.93 مللي مول، 1.0 مكافئ) وكلوروإيودوميثان (1.73 جم، 9.65 مللي مول، 5.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (15 مل) عند −78 درجة مئوية تمت إضافة n−بيوتيل ليثيوم (2.3 مل، 5.79 مللي مول، 3.0 مكافئ) ببطء، والتقليب عند −78 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. تم تقليب الخليط تحت جو نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم صب الخليط في كلوريد أمونيوم مائي، والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز للحصول على المركب C15 (100 مجم، 12٪).

الخطوة 4: تخليق المركب 15’

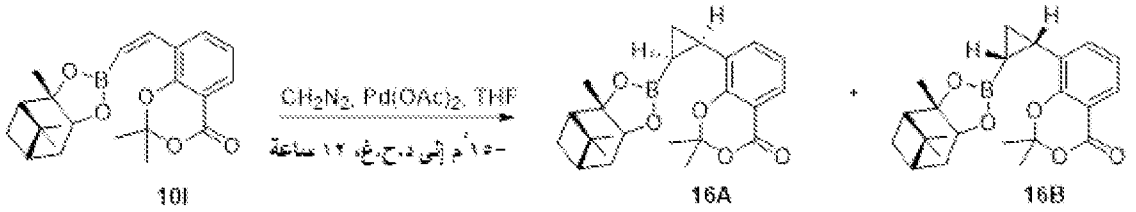
إلى خليط من المركب C15 (100 مجم، 0.23 مللي مول، 1.0 مكافئ) في الماء/ أسيتونيتريل (0.5 مل/ 3 مل) تمت إضافة 2 ع هيدروكسيد صوديوم (0.23 مل، 0.46 مللي مول، 2.0 مكافئ) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. ثم إلى الخليط تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك / تراي إيثيل سيلان (4 مل/ 1 مل) وحمض ايزو بيوتيل بورونيك (46.8 مجم، 0.46 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 30 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. إلى الخليط تمت إضافة 1 ع هيدروكسيد صوديوم لتعديل الخليط إلى رقم هيدروجيني ~10، والتركيز. تم تنقية

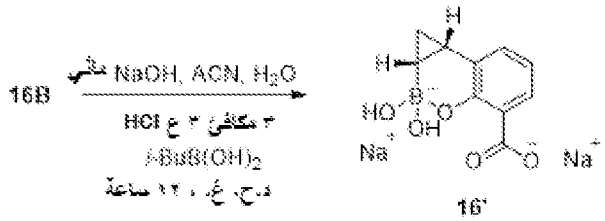
المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب 15' (6 مجم، 11٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 278 $[M+ACN+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 0.75–0.79 (m, 2H), 0.64–0.69 (m, 2H), 0.61–0.55 (m, 2H).

المثال 16

ملح داي صوديوم من حمض (aR1، bS7)-2، 2-داي هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك (1aR,7bS)-2,2-dihydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 16')





الخطوة 1: تخليق المركبين A16 وB16

إلى خليط من المركب I10 (2.9 جم، 7.59 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (85 مجم، 0.37 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (50 مل) عند -15 درجة مئوية تمت إضافة داي آزو ميثان (200 مل) بالتقطير. بعد الإضافة، تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، وبعد ذلك الترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب A16 (860 مجم، 28٪) والمركب B16 (950 مجم، 31٪).

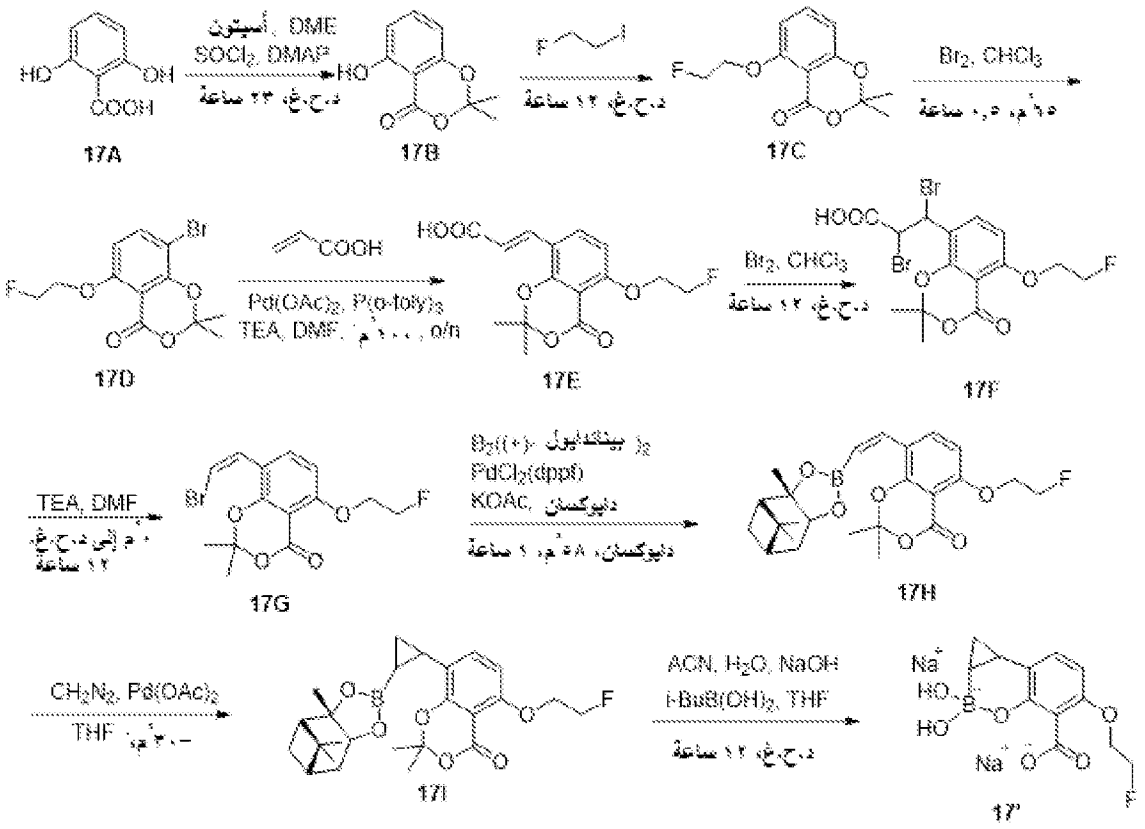
الخطوة 2: تخليق المركب 16

إلى محلول من المركب B16 (950 مجم، 2.3 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل/ ماء (6 مل/ 6 مل) تمت إضافة 0.5 ع هيدروكسيد صوديوم للتعديل إلى رقم هيدروجيني 12. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. إلى الخليط تمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (480 مجم، 4.6 مول، 2.0 مكافئ) والتعديل إلى رقم هيدروجيني~2 باستخدام 3 ع حمض هيدروكلوريك. تمت تنقية الخليط بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري والتجفيد للحصول على حمض حر، حيث تمت إذابته في أسيتونيتريل / الماء. تم تعديل المحلول إلى رقم هيدروجيني 9 باستخدام 0.5 ع هيدروكسيد صوديوم. إلى الخليط تمت إضافة أسيتون/ الماء (50 مل/ 2 مل) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم ترشيح المادة الصلبة والغسل بالماء، وتجفيفها للحصول على 16' (344 مجم، 63٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 246 $[M+ ACN +H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53–6.47 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H), 0.86–0.78 (m, 1H), 0.41–0.36 (m, 1H), 0.34–0.28 (m, 1H).

المثال 17

ملح داي صوديوم من حمض 5-(2- فلورو إيثوكسي)-2، 2-داي هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 5-(2-fluoroethoxy)-2,2-dihydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 17')



الخطوة 1: تخليق المركب B17

إلى خليط من المركب A17 (8.0 جم، 51.9 مللي مول، 1.0 مكافئ)، أسيتون (4.9 مل، 67.47 مللي مول، 1.3 مكافئ)، و4-داي ميثيل أمينو بيريدين (316 مجم، 2.595 مللي مول، 0.05 مكافئ) في داي ميثوكسي إيثان Dimethoxyethane (DME) (30 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة ثيونيل كلوريد thionyl chloride (4.85 مل، 67.47 مللي مول، 1.3 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل عند 0 درجة مئوية لمدة 1 ساعة والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 23 ساعة تحت جو نيتروجين. ثم تم إخماد الخليط بواسطة بيكربونات صوديوم مائي والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 30: 1) للحصول على المركب B17 (7.1 جم، 70٪).

الخطوة 2: تخليق المركب C17

تم تقليب خليط من المركب B17 (3.1 جم، 15.97 مللي مول، 1.0 مكافئ)، 2- فلورو -1- يودو - إيثان (2.69 جم، 15.5 مللي مول، 1.5 مكافئ) وكربونات بوتاسيوم potassium

carbonate (K_2CO_3) (4.27 جم، 31 مللي مول، 2.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة تحت جو نيتروجين. ثم تمت إضافة الماء والاستخلاص باستخدام إيثر بترولي: أسيتات إيثيل = 2: 1. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ للحصول على المركب الخام C17 (3.9 جم، 100٪).

الخطوة 3: تخليق المركب D17

إلى محلول من المركب C17 (3.9 جم، 16 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم (20 مل) تمت إضافة برومين (0.92 مل، 17.9 مللي مول، 1.1 مكافئ). تم تقليب التفاعل عند 65 درجة مئوية لمدة 0.5 ساعة. ثم تم تركيز التفاعل. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة جل سيليكا عمود كروماتوجراف (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 5: 1) للحصول على المركب D17 (4.6 جم، 89٪).

الخطوة 4: تخليق المركب E17

تم تقليب محلول من المركب D17 (4.1 جم، 11.6 مللي مول، 1.0 مكافئ)، حمض أكريليك (1.68 جم، 23.3 مللي مول، 2.0 مكافئ)، بالاديوم أسيتات (285 مجم، 1.16 مللي مول، 0.1 مكافئ)، P(O–توليل)$_3$ (532 مجم، 1.75 مللي مول، 0.15 مكافئ) وتراي إيثيل أمين (4.87 مل، 3.49 مللي مول، 3.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (30 مل) عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة تحت جو نيتروجين. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم ترشيح الخليط. تم غسل ناتج الترشيح باستخدام داي كلورو ميثان/ ميثانول methanol (MeOH) (10: 1)، والتعديل إلى رقم هيدروجيني 4~5 باستخدام 0.2 ع حمض هيدروكلوريك. تم ترشيح الخليط لتجميع المادة الصلبة، حيث تم تجفيفها للحصول على المركب E17 (3.1 جم، 77٪).

الخطوة 5: تخليق المركب F17

إلى محلول من المركب E17 (3.0 جم، 9.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم (30 مل) تمت إضافة برومين (0.54 مل، 10.6 مللي مول، 1.1 مكافئ)، والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تركيز التفاعل للحصول على المركب الخام F17 (5.0 جم).

الخطوة 6: تخليق المركب G17

إلى محلول من المركب F17 (5.0 جم، 9.7 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N- داي ميثيل فورماميد (40 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة تراي إيثيل أمين (2.7 مل، 19.4 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تمت إضافة الماء، وتم استخلاص الخليط باستخدام إيثر بترولي: أسيتات إيثيل = 1: 1. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 30: 1 - 7: 1) للحصول على المركب G17 (2.36 جم، 64٪).

الخطوة 7: تخليق المركب H17

تم نزع غاز خليط من المركب G17 (2.46 جم، 7.15 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (30 مل) باستخدام نيتروجين. ثم تمت إضافة الخليط إلى بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون (3.0 جم، 8.58 مللي مول، 1.2 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (583 مجم، 0.715 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (2.1 جم، 2.14 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب الخليط الناتج عند 58 درجة مئوية لمدة 1 ساعة، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب H17 (370 مجم، 12٪).

الخطوة 8: تخليق المركب I17

إلى محلول من المركب H17 (370 مجم، 0.833 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (2 مل) عند -30 درجة مئوية تمت إضافة داي آزو ميثان (10 مل، 3.332 مللي مول، 4.0 مكافئ) و بالاديوم أسيتات (10.2 مجم، 0.042 مللي مول، 0.05 مكافئ). تم تقليب الخليط عند -30 درجة مئوية لمدة 2 ساعة، والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة جل سيليكا عمود كروماتوجراف (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 1: 1) للحصول على المركب I17 (340 مجم، 89٪).

الخطوة 9: تخليق المركب 17'

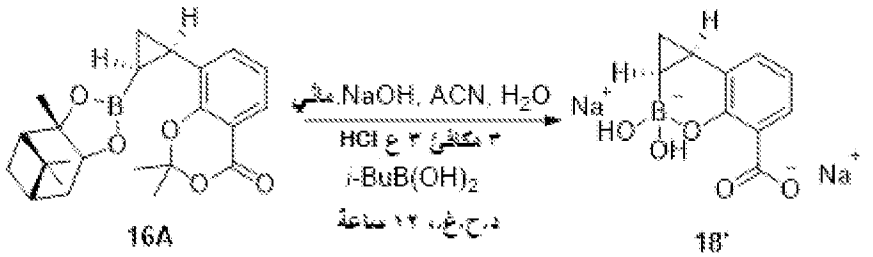
إلى محلول من المركب I17 (340 مجم، 0.74 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل/ ماء (1.5 مل/ 1.5 مل) تمت إضافة 2 ع هيدروكسيد صوديوم (0.74 مل، 1.48 مللي مول، 2.0

مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. إلى الخليط تمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (151 مجم، 1.48 مللي مول، 2.0 مكافئ) وأسيتونيتريل / تتراهيدرو فيوران (2 مل/ 2 مل). تم تعديل المحلول إلى رقم هيدروجيني 2~3 (3 ع حمض هيدروكلوريك)، والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم تركيز الخليط في الفراغ، والتعديل إلى رقم هيدروجيني~10 (1 ع هيدروكسيد صوديوم). تمت تنقية الخليط بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (ظروف متعادلة) للحصول على 17' (94 مجم، 47٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 267[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.75–4.55 (m, 2H), 4.22–4.13 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 1H), 0.91–0.80 (m, 1H), 0.37–0.28 (m, 2H).

المثال 18

ملح داي صوديوم من حمض (1aS، bR7)–2، 2–داي هيدروكسي –a1، b7– داي هيدرو – H1– سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين –4– كربوكسيليك –(1aS,7bR)–2,2–dihydroxy– 1a,7b–dihydro–1H–cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine–4–carboxylic acid (المركب 18')



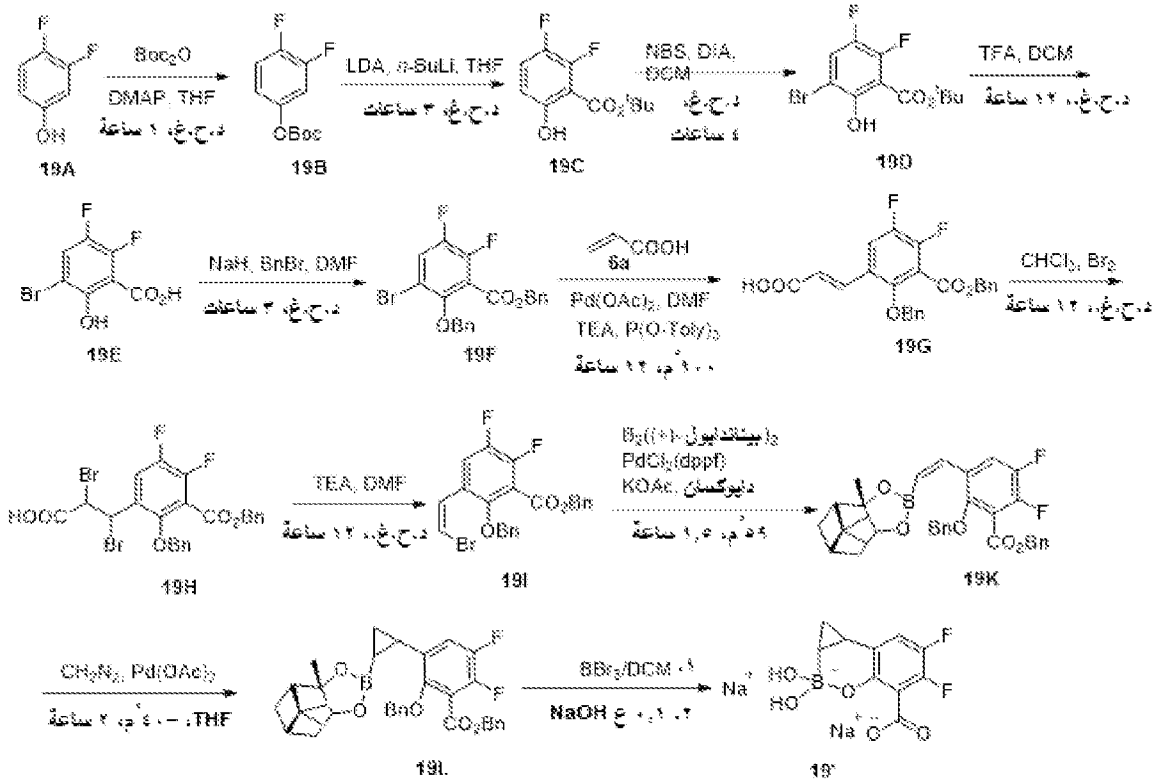
إلى محلول من المركب A16 (860 مجم، 2.1 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل/ ماء (6 مل/ 6 مل) تمت إضافة 0.5 ع هيدروكسيد صوديوم للتعديل إلى رقم هيدروجيني 12. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. إلى الخليط تمت إضافة حمض ايزو بيوتيل بورونيك (480 مجم، 4.6 مول، 2.2 مكافئ). باستخدام 3.0 ع حمض هيدروكلوريك تم تعديل المحلول إلى رقم هيدروجيني~2، والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري والتجفيد للحصول على حمض حر. تمت إذابة الحمض في أسيتونيتريل / الماء، وإضافة 0.5 ع هيدروكسيد صوديوم إلى المحلول للتعديل إلى رقم هيدروجيني 9. إلى الخليط تمت إضافة أسيتون/

الماء (50 مل/ 2 مل)، والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم تجميع المادة الصلبة، وتجفيفها للحصول على المركب 18' (340 مجم، 69٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 246 $[M+ACN+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H), 0.33-0.26 (m, 1H).

المثال 19

ملح داي صوديوم من حمض 5، 6-داي فلورو -2، 2-داي هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيليك 5-2,2-difluoro-,6 dihydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylic acid (المركب 19')



الخطوة 1: تخليق المركب B19

إلى خليط من المركب A19 (20 جم، 154 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (200 مل) تمت إضافة أوكسيد تيرت- بيوتوكسي كربونيل (40.2 جم، 185 مللي مول، 1.2 مكافئ) و4-داي ميثيل أمينو بيريدين (940 مجم، 7.69 مللي مول، 0.05 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة تحت جو نيتروجين، والتركيز في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية

بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 1: 0 –10: 1) للحصول على المركب B19 (28 جم، 79٪).

الخطوة 2: تخليق المركب C19

إلى خليط من المركب B19 (8.4 جم، 36.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (20 مل) تمت إضافة ليثيوم داي ايزوبروبيل أميد محضّر من داي أيزو بروبيل أمين (4.1 جم، 40 مللي مول، 1.1 مكافئ) وn–بيوتيل ليثيوم (2.5 مولار، 17.5 مل، 44 مللي مول، 1.2 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات تحت جو نيتروجين، والإخماد باستخدام كلوريد أمونيوم مائي، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل، والفصل وتم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 100: 0 – 100: 1) للحصول على المركب C19 (5.3 جم، 63٪).

الخطوة 3: تخليق المركب D19

إلى محلول من المركب C19 (5.3 جم، 23 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (20 مل) تمت إضافة N–بروموسكسينيميد N–Bromosuccinimide (NBS) (4.3 جم، 24 مللي مول، 1.05 مكافئ) وداي أيزو بروبيل أمين (460 مجم، 4.6 مللي مول، 0.2 مكافئ)، والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. ثم تم تركيز التفاعل للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي) للحصول على المركب D19 (5.0 جم، 71٪).

الخطوة 4: تخليق المركب E19

إلى محلول من المركب D19 (4.0 جم، 12.9 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (1 مل) تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك (2 مل) والتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. ثم تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح، والتنقية للحصول على المركب E19 (745 مجم، 23٪).

الخطوة 5: تخليق المركب F19

إلى محلول من المركب E19 (200 مجم، 0.79 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (2 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة هيدريد صوديوم (133 مجم، 60٪، 1.98 مللي

مول، 2.5 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 0 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة وبعد ذلك تمت إضافة بنزيل بروميد (299 مجم، 1.75 مللي مول، 2.2 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، والإخماد باستخدام محلول كلوريد أمونيوم (1 مل). تم استخلاص الخليط باستخدام إيثر بترولي: أسيتات إيثيل = 1: 1. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة تحضيري للحصول على المركب F19 (100 مجم، 29٪).

الخطوة 6: تخليق المركب G19

إلى محلول من المركب F19 (500 مجم، 1.4 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد جاف (4 مل) تمت إضافة حمض أكريليك (0.19 مل، 2.8 مللي مول، 2.0 مكافئ)، بالاديوم أسيتات (34.7 مجم، 0.142 مللي مول، 0.1 مكافئ)، P(O–توليل)$_3$ (65 مجم، 0.21 مللي مول، 0.15 مكافئ) وتراي إيثيل أمين (0.59 مل، 4.26 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. تم ترشيح الخليط، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز في الفراغ للحصول على المركب G19 (369 مجم، 75٪).

الخطوة 7: تخليق المركب H19

إلى خليط من المركب G19 (2.33 جم، 5.49 مللي مول، 1.0 مكافئ) في كلوروفورم (20 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة برومين (0.31 مل، 6.04 مللي مول، 1.1 مكافئ). تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة، والتركيز للحصول على المركب الخام H19 (2.33 جم، 73٪).

الخطوة 8: تخليق المركب I19

إلى محلول من المركب H19 (2.33 جم، 5.49 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (15 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة تراي إيثيل أمين (1.11 جم، 11.0 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تركيز الخليط في الفراغ. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 3: 1) للحصول على المركب I19 (1.73 جم، 94٪).

الخطوة 9: تخليق المركب J19

إلى خليط من المركب I19 (1.68 جم، 3.67 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (20 مل) تمت إضافة بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون (1.57 جم، 4.4 مللي مول، 1.2 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (299 مجم، 0.37 مللي مول، 0.1 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (1.08 جم، 11 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب الخليط الناتج عند 59 درجة مئوية لمدة 1.5 ساعة، وبعد ذلك التركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة تحضيري للحصول على المركب J19 (408 مجم، 22٪).

الخطوة 10: تخليق المركب K19

إلى محلول من المركب J19 (408 مجم، 0.731 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (9 مجم، 0.036 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (2 مل) -40 درجة مئوية تمت إضافة داي آزو ميثان (20 مل، 2.92 مللي مول، 4.0 مكافئ) والتقليب عند -40 درجة مئوية لمدة 2 ساعة، والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على المركب K19 (379 مجم، 90٪).

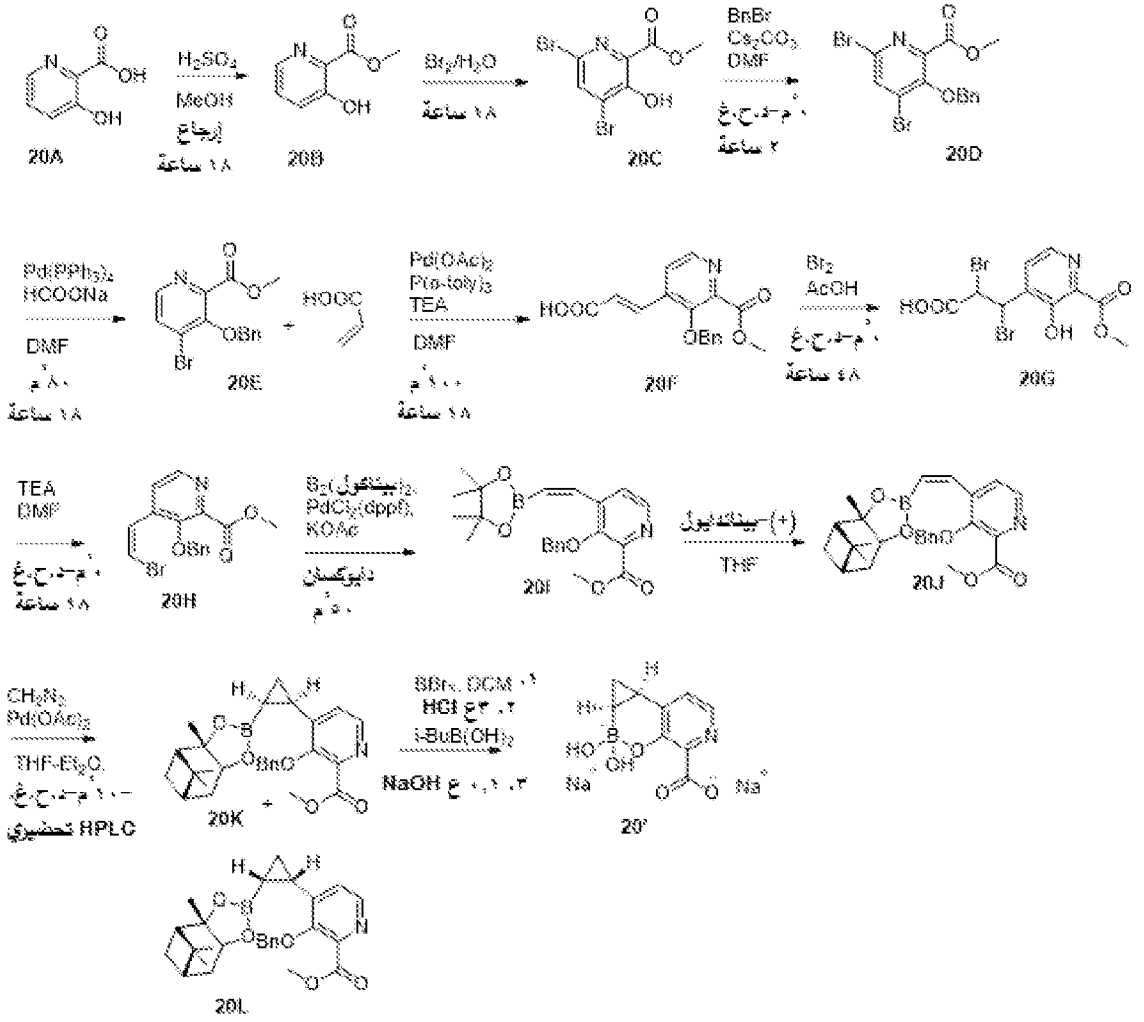
الخطوة 11: تخليق المركب 19'

إلى محلول من المركب K19 (375 مجم، 0.66 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (1 مل) تمت إضافة محلول تراي برومو بوران في داي كلورو ميثان (1 مولار، 6.6 مل، 6.6 مللي مول، 10 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم تركيز الخليط، وإذابته في أسيتونيتريل والماء (1 مل/1 مل)، والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على حمض حر (28.7 مجم)، حيث تمت المعالجة باستخدام 0.1 ع هيدروكسيد صوديوم (2.0 مكافئ) في أسيتونيتريل/ ماء عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة. تمت تنقية الخليط بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري مرة أخرى للحصول على 19' (28.2 مجم، 18٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 282 $[M+MeCN+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05-6.93 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 1H), 0.48-0.31 (m, 2H).

المثال 20

ملح داي صوديوم من حمض (aS1، bR7)-2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [6، 7] أوكسا بورينينو [2، 3-c] بيريدين -4- كربوكسيليك -2-(1aS,7bR) hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[6,7]oxaborinino[2,3-c]pyridine-4- carboxylic acid (المركب 20')



الخطوة 1: تخليق المركب B20

إلى محلول من المركب A20 (100.0 جم، 0.719 مول، 1.0 مكافئ) في ميثانول (1.5 لتر) تمت إضافة حمض كبريتيك مركز (120 مل، 2.157 مول، 3.0 مكافئ) وتم تسخين خليط التفاعل إلى الإرجاع (83 درجة مئوية) طوال الليل. تمت إزالة المذيب في الفراغ، وتم تخفيف المادة المتبقية بالماء (1.5 لتر)، والتعديل إلى رقم هيدروجيني 8.5 باستخدام كربونات بوتاسيوم صلبة، ثم الاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان (3 x 1 L). تم تجفيف الأطوار العضوية فوق

كبريتات صوديوم والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المركب B20 (94 جم، 85٪) على هيئة مادة صلبة بلون أزرق خفيف.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)

الخطوة 2: تخليق المركب C20

إلى محلول من المركب B20 (114 جم، 0.745 مول، 1.0 مكافئ) في الماء (8 L) عند 10 درجة مئوية تمت إضافة برومين (114.6 مل، 2.235 مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم استخلاص خليط التفاعل باستخدام داي كلورو ميثان (2 x 8 لتر). تم فصل الطور العضوي، وتجفيفه فوق كبريتات صوديوم، والتركيز للحصول على المركب الخام C20 (186 جم، 81٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر خفيف.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

الخطوة 3: تخليق المركب D20

إلى محلول من المركب C20 (186 جم، 0.631 مول، 1.0 مكافئ) وكربونات سيزيوم cesium carbonate (514.3 جم، 1.578 مول، 2.5 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (2 لتر) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة بنزيل بروميد benzyl bromide (89.1 مل، 0.757 مول، 1.2 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة من سيليت. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي flash column chromatography على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 20: 1) للحصول على المركب D20 (199 جم، 83٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.52 –7.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.43 –7.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

الخطوة 4: تخليق المركب E20

تم تسخين محلول من المركب D20 (199 جم، 0.499 مول، 1.0 مكافئ)، بالاديوم–تتراكيس(تراي فينيل فوسفين) Palladium–tetrakis(triphenylphosphine) ($Pd(PPh_3)_4$) (28.8 جم، 0.025 مول، 0.05 مكافئ) وفورمات صوديوم sodium formate (37.3 جم، 0.549

مول، 1.1 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (2 لتر) تحت نيتروجين عند 80 درجة مئوية والتقليب طوال الليل. بعد الترشيح خلال طبقة من سيليت، تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية مع ميثانول / داي كلورو ميثان / أسيتات إيثيل / إيثر بترولي (1: 3: 3: 3، 2 x 2 لتر)، تم تركيز المادة السائلة الأصلية تحت ضغط منخفض، وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 10: 1) للحصول على المركب E20 (78 جم، 49٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر خفيف.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 –8.20 (m, 1H), 7.68 –7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 –7.30 (m, 2H), 7.22 –7.20 (m, 3.0 Hz, 1H), 5.16 – 4.99 (m, 2H), 3.89 –3.88 (m, 3.0 Hz, 3H).

الخطوة 5: تخليق المركب F20

إلى محلول من المركب E20 (78 جم، 0.243 مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد جاف (800 مل) تمت إضافة حمض أكريليك من مركب (26.3 جم، 0.364 مول، 1.5 مكافئ)، بالاديوم أسيتات (3.27 جم، 14.6 مللي مول، 0.04 مكافئ)، P(o–توليل)$_3$ (4.44 جم، 29.2 مللي مول، 0.08 مكافئ) وتراي إيثيل أمين (152 مل، 1.09 مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل تحت نيتروجين عند 100 درجة مئوية طوال الليل. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة. تم ترشيح الخليط، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم غسل المادة الصلبة باستخدام إيثر بترولي: أسيتات إيثيل: ميثانول = 3: 3: 1 (x2)، والترشيح. تم تجفيف المادة الصلبة للحصول على المركب F20 (60.2 جم، 79٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.40 –7.37 (m, 5H), 6.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

الخطوة 6: تخليق المركب G20

إلى محلول من المركب F20 (60.2 جم، 0.192 مول، 1.0 مكافئ) في حمض أسيتيك (1.0 لترر) عند 5 درجة مئوية تمت إضافة برومين (19.7 مل، 0.384 مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي

للكروماتوجراف السائل. ثم تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على المركب الخام G20 (87 جم)، حيث تم الاستخدام مباشرةً للخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

الخطوة 7: تخليق المركب H20

إلى محلول من المركب الخام G20 (87 جم، 0.184 مللي مول، 1.0 مكافئ) في N، N– داي ميثيل فورماميد (1.0 L) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة تراي إيثيل أمين (76.8 مل، 0.552 مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. ثم تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 30: 1–15: 1–7: 1) للحصول على المركب H20 (13.2 جم، 19٪ على خطوتين) على هيئة زيت بلون بني.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 –7.37 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

الخطوة 8: تخليق المركب I20

تم نزع غاز خليط من بروميد H20 (14.8 جم، 42.6 مللي مول، 1.0 مكافئ)، بيس (بيناكولاتو) داي بورون (16.3 جم، 64 مللي مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1'– بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلورو بالاديوم (5.2 جم، 6.4 مللي مول، 0.15 مكافئ)، بوتاسيوم أسيتات (8.4 جم، 85.0 مللي مول، 2.0 مكافئ) في دايوكسان (150 مل) وملئه باستخدام نيتروجين ثلاث مرات، والتسخين عند 50 درجة مئوية طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، والترشيح خلال طبقة من سيليت، والغسل باستخدام أسيتات إيثيل. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية باستخدام عمود كروماتوجراف ومضي (أسيتات إيثيل: هكسان = 1: 2 إلى 2: 1 وداي كلورو ميثان: ميثانول، 10: 1) للحصول على إستر بورونيك I20 (14.6 جم، 87٪) على هيئة زيت بلون بني.

الخطوة 9: تخليق المركب J20

تم تقليب خليط من I20 (4.75 جم، 12.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) و(+)– بينانيدايول (4.08 جم، 24.0 مللي مول، 2.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (50 مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال

الليل. تم تركيز التفاعل والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي (أسيتات إيثيل: هكسان = 1: 3 إلى 1: 2) للحصول على المركب J20 (4.0 جم، 75٪) على هيئة زيت بلون أصفر فاتح.

الخطوة 10: تخليق المركبات K20 وL20

إلى خليط من المركب J20 (4.0 جم، 8.95 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (60 مجم، 0.268 مللي مول، 0.03 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (50 مل) عند -10 درجة مئوية (حمام ملح ثلج-ماء) تمت إضافة محلول داي آزو ميثان (0.30 مولار في إيثر، 150 مل، 45 مللي مول، 5.0 مكافئ) بالتقطير على مدار 30 دقيقة. تم تدفئة المحلول الرائق باللون البني إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب طوال الليل. تم ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة من سيليت، والغسل باستخدام داي كلورو ميثان. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي (أسيتات إيثيل: هكسان = 1: 3 إلى 1: 2) للحصول على خليط أيزومري سيكلو بروباني (3.37 جم، 82٪) على هيئة زيت بلون أصفر. تم تنقية جزء من الخليط مزدوج التجاسم باستخدام كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، 250 × 21 مم، 0.1٪ حمض فورميك في كلاً من أسيتونيتريل والماء) للحصول على أيزومرر K20 وأيزومر نقي L20.

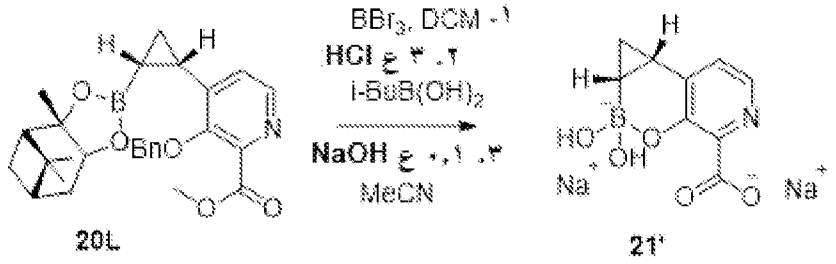
الخطوة 11: تخليق المركب 20'

إلى محلول من K20 (150 مجم، 0.28 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (6 مل) عند -78 درجة مئوية تمت إضافة بورون تراي بروميد boron tribromide (0.08 مل، 0.84 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تدفئة خليط التفاعل ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 1 ساعة. تم تركيز الخليط للحصول على مادة متبقية صلبة، حيث تمت إذابته في أسيتونيتريل (5 مل). إلى المحلول عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 3 ع حمض هيدروكلوريك (1.5 مل) وحمض أيزو بيوتيل بورونيك (114 مجم، 1.12 مللي مول، 4.0 مكافئ). بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات، تم تنقية خليط التفاعل بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، 250 x 21 مم، 0.1٪ حمض فورميك في كلاً من أسيتونيتريل والماء) للحصول على مركب الحمض الحر 20 (34 مجم، 94٪). تمت معالجة منتج الحمض (34 مجم، 0.16 مللي مول) في أسيتونيتريل/ الماء (1: 2، 5 مل) باستخدام 0.1 ع هيدروكسيد صوديوم (3.5 مل)، والتقليب لمدة 4 ساعات، والتجفيد للحصول على ملح صوديوم من المركب 20' (50.6 مجم) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للاسمرار.

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 206 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 0.96 – 0.87 (m, 1H), 0.45–0.28 (m, 2H).

المثال 21

ملح داي صوديوم من حمض (aR1، bS7)-2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [6، 7] أوكسا بورينينو [2، 3-c] بيريدين -4- كربوكسيليك -2-(1aR,7bS) hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[6,7]oxaborinino[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (المركب 21')



إلى محلول من المركب L20 (420 مجم، 0.91 مللي مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (20 مل) عند -78 درجة مئوية تمت إضافة بورون تراي بروميد (0.264 مل، 2.74 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تدفئة خليط التفاعل ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 2 ساعة. تم تركيز الخليط للحصول على مادة متبقية، حيث تمت إذابته في أسيتونيتريل (10 مل). إلى المحلول عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 3 ع حمض هيدروكلوريك (3 مل) وحمض أيزو بيوتيل بورونيك (200 مجم، 2.0 مكافئ). بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات، تم تركيز خليط التفاعل، والإذابة في أسيتونيتريل والماء، والتجفيد للحصول على المنتج الخام على هيئة مادة صلبة بلون بني أصفر. تم تنقية المنتج الخام بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (C18، 250 x 21 مم، 0.1٪ حمض فورميك في كلاً من أسيتونيتريل والماء) للحصول على مركب الحمض الحر 21 (175 مجم، 94٪). تمت معالجة منتج الحمض (175 مجم، 0.85 مللي مول) في أسيتونيتريل/ الماء (1: 2، 15 مل) باستخدام 1 ع هيدروكسيد صوديوم (0.85 مل)، والتقليب لمدة 2 ساعة، والتجفيد للحصول على ملح صوديوم خام على هيئة مادة صلبة بلون أصفر فاتح. تمت إذابة المادة الصلبة باللون الأصفر في الماء (2.2 مل). إلى المحلول تمت إضافة أسيتون (20 مل). تم تجنيب محلول الأسيتون، وتم غسل المادة الصلبة باستخدام أسيتون

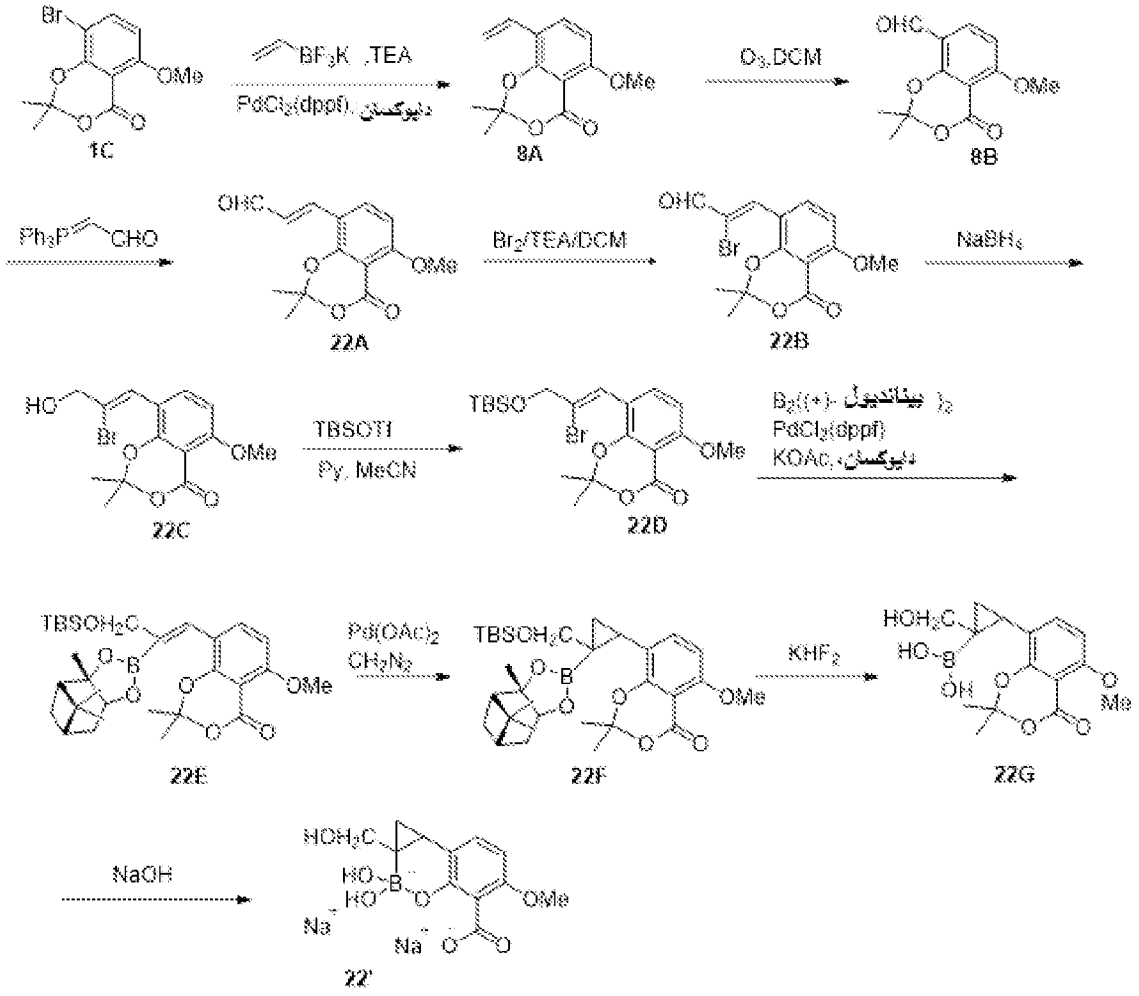
(x3). تم تكرار عملية الغسل بالماء/ الأسيتون للحصول على المنتج النقي من ملح صوديوم المركب 21' (150 مجم، 78٪) بعد التجفيف في الفراغ.

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 206 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.36–0.18 (m, 2H).

المثال 22

ملح داي صوديوم من حمض 2، 2–داي هيدروكسي –a1–(هيدروكسي ميثيل)–5– ميثوكسي – 1، 7b– داي هيدرو سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين –4– كربوكسيليك 2–2, dihydroxy–1a–(hydroxymethyl)–5–methoxy–1,7b–

dihydrocyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine–4–carboxylic acid (المركب 22')



الخطوة 1: تخليق المركب A8

تم تسخين خليط من المركب C1 (60.0 جم، 0.210 مول، 1.0 مكافئ)، بوتاسيوم ڤينيل تراي فلورو بورات potassium vinyltrifluoroborate (42.2 جم، 0.315 مول، 1.5 مكافئ)، [1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (17.0 جم، 0.021 مول، 0.1 مكافئ)، وتراي إيثيل أمين (87.7 مل، 0.629 مول، 3.0 مكافئ) في دايوكسان (600 مل) تحت نيتروجين إلى 95 درجة مئوية طوال الليل. أوضح كروماتوجراف بطبقة رفيعة عدم وجود C1. تم ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة من سيليت. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل / داي كلورو ميثان = 2: 1: 1) للحصول على المركب A8 (43 جم، 87٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 17.6, 11.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.41 – 5.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.71 (d, J = 8.9 Hz, 6H).

الخطوة 2: تخليق المركب B8

إلى محلول من المركب A8 (23 جم، 0.098 مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان (200 مل) عند -78 درجة مئوية تم إمرار فقاعات من أوزون حتى يتحول لون المحلول إلى الأزرق. تم تقليب خليط التفاعل لمدة 16 ساعة. كروماتوجراف بطبقة رفيعة أوضح عدم وجود A8. إلى خليط التفاعل تمت إضافة تراي فينيل فوسفين (15 جم، 0.057 مول، 0.6 مكافئ)، التدفئة إلى درجة حرارة الغرفة، والتقليب لمدة 0.5 ساعة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة. تم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل / داي كلورو ميثان = 3: 1: 1) للحصول على المركب B8 (15 جم، 64٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

الخطوة 3: تخليق المركب A22

إلى محلول من المركب B8 (15 جم، 0.064 مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (200 مل) تمت إضافة 2-(تراي فينيل فوسفورانيليدين) أسيتالدهيد 2-(triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde (35 جم، 0.115 مول، 1.8 مكافئ) تحت نيتروجين. تم تقليب خليط التفاعل عند 100 درجة مئوية طوال الليل. تم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (داي كلورو ميثان / ميثانول = 100: 1) للحصول على المركب A22 (6.0 جم، 36٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 – 9.61 (m, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 6H).

الخطوة 4: تخليق المركب B22

إلى محلول من المركب A22 (6.0 جم، 0.023 مول، 1.0 مكافئ) في داي كلورو ميثان جاف (120 مل) عند -78 درجة مئوية تحت نيتروجين تمت إضافة برومين (1.17 مل، 0.023 مول، 1.0 مكافئ). تم تقليب المحلول لمدة 0.5 ساعة. تمت إضافة تراي إيثيل أمين (3.8 مل، 0.027 مول، 1.2 مكافئ). تم تدفئة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، والتقليب طوال الليل. تم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (داي كلورو ميثان / ميثانول = 300: 1) للحصول على المركب B22 (6.2 جم، 80٪) على هيئة مادة صلبة بلون أصفر.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.77 (d, J = 16.3 Hz, 6H).

الخطوة 5: تخليق المركب C22

إلى محلول من المركب B22 (6.2 جم، 0.018 مول، 1.0 مكافئ) في ميثانول (60 مل) تمت إضافة صوديوم بوروهيدريد Sodium borohydride ($NaBH_4$) (0.69 جم، 0.018 مول، 1.0 مكافئ) عند 0 درجة مئوية تحت نيتروجين، تم تقليب خليط التفاعل لمدة 0.5 ساعة، كروماتوجراف بطبقة رفيعة أوضح عدم وجود B22. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا

(داي كلورو ميثان / ميثانول = 100: 1) للحصول على المركب C22 (5.7 جم، 92٪) على هيئة مادة صلبة رغوية بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 1.8 Hz, 6H).

الخطوة 6: تخليق المركب D22

إلى محلول من المركب C22 (4.5 جم، 0.013 مول، 1.0 مكافئ) وبيريدين (2.1 مل، 0.026 مول، 2.0 مكافئ) في أسيتونيتريل (45 مل) عند 0 درجة مئوية تمت إضافة تيرت- بيوتيل داي ميثيل سيليل OTf (3.6 مل، 0.016 مول، 1.2 مكافئ) تحت نيتروجين. تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب طوال الليل. كروماتوجراف بطبقة رفيعة أوضح عدم وجود C22. ثم تم إخماد المذيب باستخدام بيكربونات صوديوم مشبع (20 مل)، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل (3 x 100 مل). تم تجفيف الأطوار العضوية فوق كبريتات صوديوم والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 7: 1) للحصول على المركب D22 (5.6 جم، 93٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

الخطوة 7: تخليق المركب E22

تمت إضافة خليط من المركب D22 (5.6 جم، 0.012 مول، 1.0 مكافئ)، بيس [(+)-بينان دايولاتو] داي بورون (6.6 جم، 0.018 مول، 1.5 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (3.6 جم، 0.037 مول، 3.0 مكافئ) و[1، 1'-بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (1.0 جم، 0.001 مول، 0.1 مكافئ) في دايوكسان جاف (60 مل) تحت نيتروجين. تم تقليب خليط التفاعل عند 60 درجة مئوية طوال الليل. كروماتوجراف بطبقة رفيعة أوضح عدم وجود D22. ثم تم ترشيح الخليط وتم استخلاص ناتج الترشيح باستخدام أسيتات إيثيل (3 x 150 مل). تم تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات صوديوم والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث

تمت التنقية بواسطة عمود كروماتوجراف ومضي على سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 10: 1) للحصول على المركب E22 (5.5 جم، 81٪) على هيئة زيت بلون أصفر.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 33.7, 22.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 15H), 0.11 (s, 6H).

الخطوة 8: تخليق المركب F22

إلى محلول من المركب E22 (200 مجم، 0.360 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبالاديوم أسيتات (4 مجم، 0.018 مللي مول، 0.05 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (3 مل) عند −20 درجة مئوية تحت نيتروجين تمت إضافة دي آزوميثان (0.277 مولار في إيثر، 19.5 مل، 5.4 مللي مول، 15 مكافئ). تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، والتقليب لمدة 4 ساعات. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. ثم تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على مادة متبقية، حيث تمت التنقية بواسطة كروماتوجراف بطبقة رفيعة تحضيري (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل = 3.5: 1) للحصول على المركب F22 (90 مجم، 43.9٪) على هيئة زيت بلا لون.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.04 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H) , 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.27 (dd, J = 10.9, 6.9 Hz, 3H), 1.16 (s, 1H), 1.14 (s, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.70 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 0.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 0.06 (d, J = 5.8 Hz, 6H).

الخطوة 9: تخليق المركب G22

إلى محلول من المركب F22 (85 مجم، 0.149 مللي مول، 1.0 مكافئ) في ميثانول / ماء (2 مل/ 0.4 مل) تمت إضافة بوتاسيوم باي فلوريد potassium biflouride (KHF_2) (76 مجم، 0.974 مللي مول، 7 مكافئ)، والتقليب عند 30 درجة مئوية لمدة 5 ساعات، ثم التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 يوم. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل.

تم تنقية التفاعل بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (تحت ظروف متعادلة) للحصول على المركب G22 (30 مجم، 62.5٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.33 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 0.88 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H).

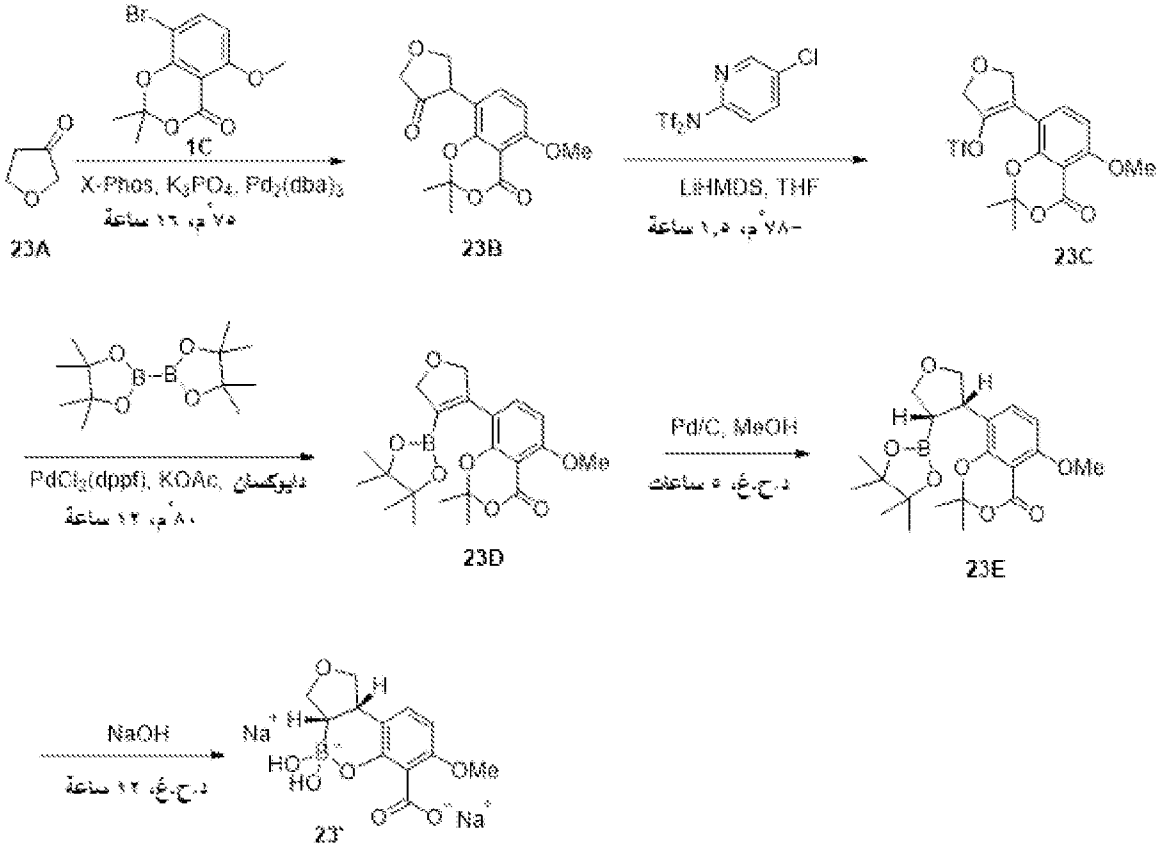
الخطوة 10: تخليق المركب 22'

إلى خليط من المركب G22 (30 مجم، 0.093 مللي مول، 1.0 مكافئ) في أسيتونيتريل/ ماء (0.5 مل/ 0.5 مل) تمت إضافة 3 مولار هيدروكسيد صوديوم (0.06 مل، 0.186 مللي مول، 2.0 مكافئ)، التقليب لمدة 2 ساعة. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل. تم تنقية التفاعل بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري (تحت ظروف متعادلة) للحصول على المركب 22' (9.5 مجم، 39٪) على هيئة مادة صلبة بلون أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 0.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H).

المثال 23

ملح داي صوديوم من حمض (3aS، 9bS)-4، 4-داي هيدروكسي -7- ميثوكسي -1، 3، 3a، 9b- تتراهيـدرو فـورو[3، 4-c][1، 2] بنزوكسـا بـورينين -6- كربوكسـيليك -4،4-(3aS,9bS) dihydroxy-7-methoxy-1,3,3a,9b-tetrahydrofuro[3,4-c][1,2]benzoxaborinine-6-carboxylic acid (المركب 23')



الخطوة 1: تخليق المركب B23

تم تسخين خليط من المركب A23 (15.0 جم، 174.8 مللي مول، 10.0 مكافئ)، C1 (5.0 جم، 17.5 مللي مول، 1.0 مكافئ)، 2-داي سيكلو هكسيل فوسفينو-2'،4'،6'-تراي ايزو بروبيل باي فينيل 2-Dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (X-Phos) (5.0 جم، 10.49 مللي مول، 0.6 مكافئ)، K_3PO_4 (18.5 جم، 87.4 مللي مول، 5.0 مكافئ) وتريس(داي بنزيليدين اسيتون)داي بالاديوم(0) Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$) (3.2 جم، 3.50 مللي مول، 0.2 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران (150 مل) عند 75 درجة مئوية لمدة 16 ساعة تحت جو نيتروجين. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، والترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ. تم تنقية المادة

المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 5: 1) للحصول على المركب B23 (1.1 جم، 22٪).

الخطوة 2: تخليق المركب C23

إلى محلول من المركب B23 (440 مجم، 1.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (15 مل) عند −78 درجة مئوية، تمت إضافة ليثيوم بيس(تراي ميثيل سيليل) أميد Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS) (1.8 مل، 1.8 مللي مول، 1.2 مكافئ) بالتقطير. تم تقليب المحلول −78 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. إلى الخليط تمت إضافة المركب N−(5− كلورو −2− بيريديل) بيس (تراي فلورو ميثان سلفونيميد) (650 مجم، 1.66 مللي مول، 1.1 مكافئ) في تتراهيدرو فيوران جاف (5 مل) والتقليب عند −78 درجة مئوية لمدة 1.5 ساعة. بعد اكتمال التفاعل، تم صب الخليط في الماء، والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل، 1: 1) للحصول على المركب C22 (367 مجم، 57٪).

الخطوة 3: تخليق المركب D23

إلى محلول من المركب C23 (400 مجم، 1.06 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (20 مل) تمت إضافة المركب بيس (بيناكولاتو) داي بورون (323 مجم، 1.27 مللي مول، 1.2 مكافئ)، [1، 1'−بيس(داي فينيل فوسفينو)فيروسين]داي كلورو بالاديوم(II) (26 مجم، 0.032 مللي مول، 0.03 مكافئ) وبوتاسيوم أسيتات (312 مجم، 3.18 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية طوال الليل. إلى التفاعل تمت إضافة الماء والاستخلاص باستخدام أسيتات إيثيل. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام براين، والتجفيف فوق كبريتات صوديوم، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (إيثر بترولي / أسيتات إيثيل ، 1: 1) للحصول على المركب D23 (310 مجم، 81٪).

الخطوة 4: تخليق المركب E23

إلى محلول من المركب D23 (90 مجم، 0.22 مللي مول، 1.0 مكافئ) في ميثانول (10 مل) تمت إضافة بالاديوم على كربون (9 مجم، 10٪ وزن/ وزن). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة

الغرفة لمدة 5 ساعة، ثم الترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على المركب الخام E23 (90 مجم).

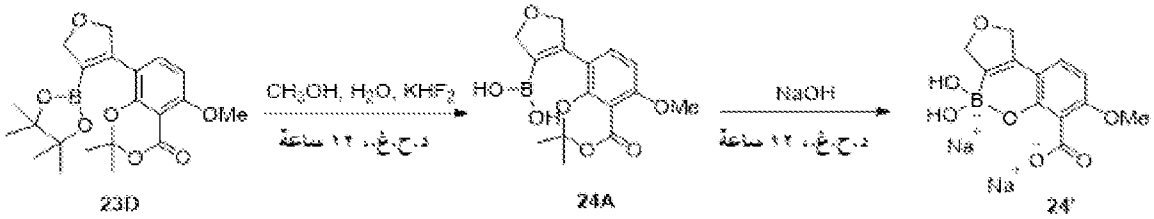
الخطوة 5: تخليق المركب 23'

إلى خليط من المركب E23 (90 مجم، 0.22 مللي مول، 1.0 مكافئ) في الماء/ أسيتونيتريل (1 مل/ 1 مل) تمت إضافة 3.0 ع هيدروكسيد صوديوم لتعديل المحلول إلى رقم هيدروجيني 9~10. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة، والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب 23' (17.1 مجم، 29٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01–3.94 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61–3.52 (m, 1H), 3.41–3.28 (m, 1H), 1.55–1.42 (m, 1H).

المثال 24

ملح داي صوديوم حمض 4، 4–داي هيدروكسي –7– ميثوكسي –1، 3– داي هيدرو فورو[3، 4–c][1، 2] بنزوكسا بورينين –6– كربوكسيليك 4–1,3–dihydroxy–7–methoxy–4, dihydrofuro[3,4–c][1,2]benzoxaborinine–6–carboxylic acid (المركب 24')



الخطوة 1: تخليق المركب A24

إلى محلول من المركب D23 (150 مجم، 0.373 مللي مول، 1.0 مكافئ) في ميثانول/ ماء (1.5 مل/ 0.3 مل) تمت إضافة بوتاسيوم باي فلوريد (203 مجم، 2.61 مول، 7.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تمت التنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب A24 (25 مجم، 21٪).

الخطوة 2: تخليق المركب 24'

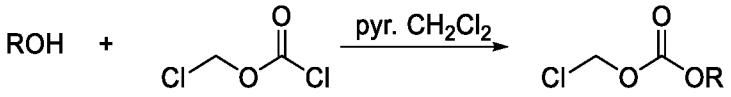
إلى خليط من المركب A24 (47 مجم، 0.14 مللي مول، 1.0 مكافئ) في الماء/ أسيتونيتريل (1 مل/ 1 مل) تمت إضافة 3.0 ع هيدروكسيد صوديوم لتعديل الخليط إلى رقم هيدروجيني 10. تم

تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة، والتنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المركب 24' (20 مجم، 52٪).

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 263$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 2H), 4.86-4.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

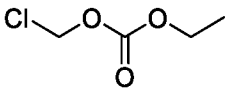
المثال 25

إجراءات عامة لتحضير مواد إنتاج عقار أولي من كلورو ميثيل كربونات Chloromethylcarbonate



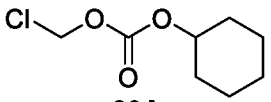
إلى محلول مقلّب من كلورو ميثيل كلوروفورمات (5.0 مللي مول) وبيريدين pyridine (5.1 مللي مول) في داي كلورو ميثان غير مائي anhydrous dichloromethane (30 مل) عند 0 درجة مئوية (حمام ثلج) تمت ببطء إضافة كحول (5.0 مللي مول). تم تدفئة التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ومراقبته بواسطة لوح كروماتوجراف بطبقة رفيعة. بعد استهلاك المادة البادئة بالكامل، تمت إزالة المذيبات للحصول على مادة متبقية، حيث تمت تنقيتها بواسطة كروماتوجراف جل سيليكا ومضي للحصول على مادة إنتاج عقار أولي من كلوريد مقابل.

تم تخليق المواد المنتجة للعقار الأولي التالي باستخدام الإجراء العام الموصوف أعلاه.



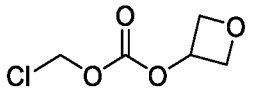
29A

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (s, 2H), 4.32 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 9.0 Hz, 3H).



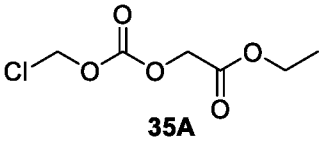
30A

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (s, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 5H).



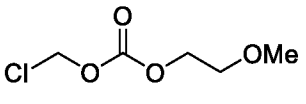
32A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (s, 2H), 5.21–4.92 (m, 1H), 4.92–4.88 (m, 2H), 4.73–4.69 (m, 2H).



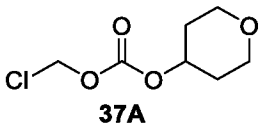
35A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.76 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.26 (dd, J =15.0, and 6.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 9.0 Hz, 3H).



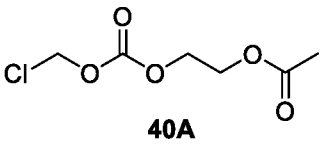
36A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (s, 2H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).



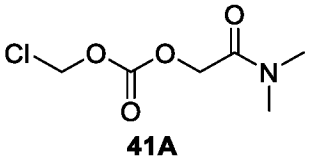
37A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (s, 2H), 4.90–4.81 (m, 2H), 3.97–3.90 (m, 2H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.80–1.74 (m, 2H).



40A

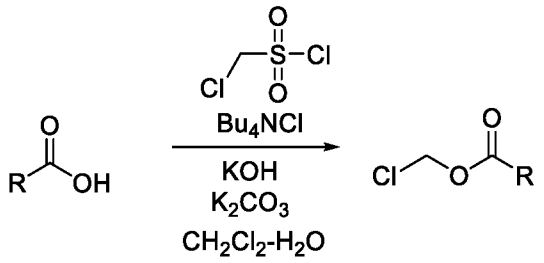
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).



41A

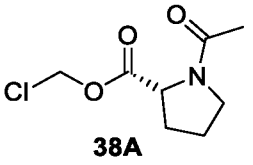
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

إجراءات عامة لتحضير مواد إنتاج إسترات كلورو ميثيل أسيل أوكسي Chloromethylacyloxy esters



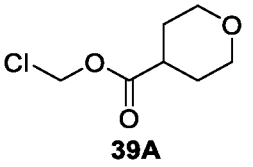
إلى محلول مقلّب جيداً من حمض (5.0 مللي مول) وهيدروكسيد بوتاسيوم (5.1 مللي مول) تترا بيوتيل أمونيوم هيدروجين كبريتات tetrabutylammonium hydrogen sulfate (0.5 مللي مول) وبيكربونات بوتاسيوم (50 مللي مول) في الماء (2 مل) وداي كلورو ميثان (4 مل) تمت إضافة كلورو ميثان سلفونيل كلوريد chloromethanesulfonyl chloride (5.0 مللي مول). تمت مراقبة الخليط بواسطة لوح كروماتوجراف بطبقة رفيعة. عند استهلاك المادة البادئة بالكامل، يتم استخلاص الخليط باستخدام داي كلورو ميثان 3 مرات. تم تجفيف محلول داي كلورو ميثان المجمع فوق كبريتات صوديوم. تم تركيز المحلول وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف جل سيليكا ومضي باستخدام مادة تصفية 10٪ داي كلورو ميثان في أسيتات إيثيل للحصول على المنتج.

تم تخليق المواد المنتجة للعقار الأولي التالي باستخدام الإجراء العام الموصوف أعلاه.



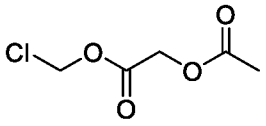
38A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (s, 2H), 4.47–4.41 (m, 1H), 3.68–3.60 (m, 2H), 2.25–2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).



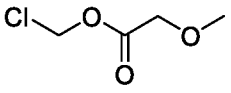
39A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 5.71 (s, 2H), 4.01–3.91 (m, 1H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.38–3.25 (m, 2H), 1.95–1.71 (m, 4H).



42A

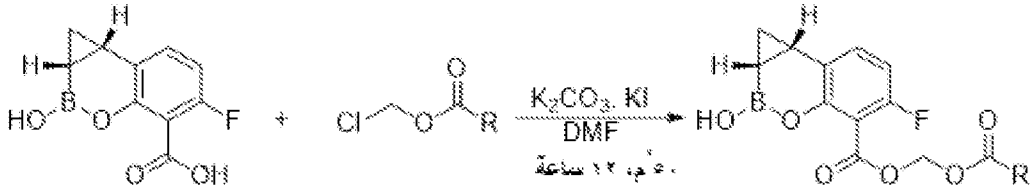
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).



43A

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.47 (s, 3H);

إجراءات عامة لتحضير عقاقير أولية من المركب 13

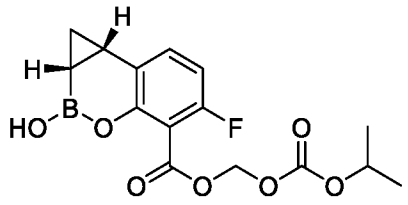


تم تجفيف دورق سعة 10 مل باللهب تحت التفريغ، وإعادة التعبئة باستخدام نيتروجين والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم شحن الدورق باستخدام المركب 13 (100 مجم، 0.45 مللي مول، 1 مكافئ)، كربونات بوتاسيوم (186 مجم، 1.35 مللي مول، 3 مكافئ)، ويوديد بوتاسيوم potassium iodide (224 مجم، 1.35 مللي مول، 3 مكافئ). تم وضع دورق التفاعل تحت التفريغ وإعادة التعبئة باستخدام نيتروجين ثلاث مرات. تمت إضافة N، N- داي ميثيل فورماميد غير مائي (2 مل، 0.25 مولار) يلي ذلك كلوريد محضّر حديثاً (0.90 مللي مول، 2 مكافئ) عن طريق حقنة تحت نيتروجين. تم تقليب الخليط الناتج عند 50 درجة مئوية لمدة 12 ساعة تحت باللون من نيتروجين. تمت مراقبة التفاعل بواسطة الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل وكروماتوجراف سائل عالي الأداء. بعد استهلاك المادة البادئة، تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة أسيتونيتريل (1 مل) والماء (2 مل)، وتم تنقية المحلول الرائق باستخدام كروماتوجراف سائل عالي الأداء تحضيري للحصول على المنتج المرغوب فيه بعد التجفيد.

تم تخليق العقاقير الأولية التالية باستخدام الإجراء العام الموصوف أعلاه.

ايزو بروبوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات

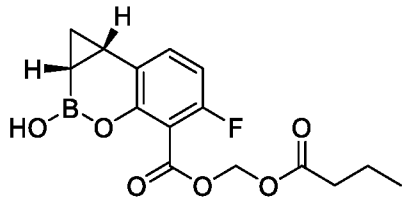
Isopropoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 25):



25

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 676.0 $[2M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J = 8.4 and 6.3 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 8H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -117.4.

بيوتانويل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات Butanoyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 26):

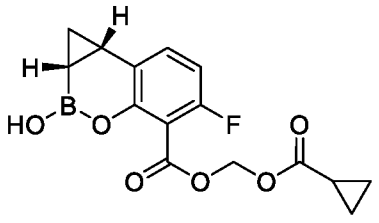


26

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 340.0 $[M+H_2O]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.67-0.57 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6.

سيكلو بروبوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات

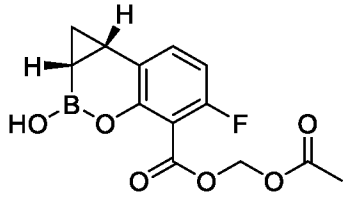
Cyclopropoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 27):



27

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 338.0 $[M+ H_2O]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6.

أسيتوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات Acetoxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 28):

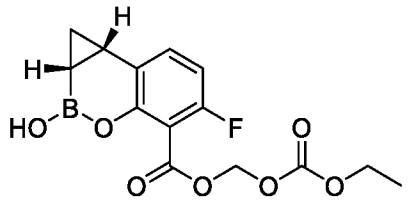


28

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 317.0 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); ^{19}NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.4.

إيثوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات

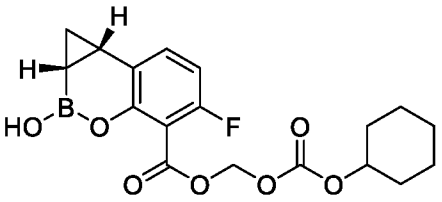
Ethoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 29):



29

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 646.7 $[2M-H]^-$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.41 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.2.

سيكلو هكسوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات Cyclohexoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 30):

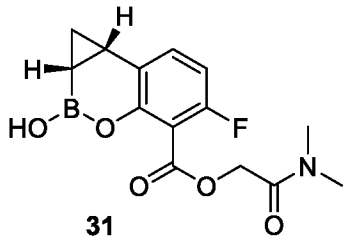


30

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 754.7 $[2M-H]^-$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J_1 =15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.67-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6.

[2-(داي ميثيل أمينو)-2- أوكسو- إيثيل] (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات -2-

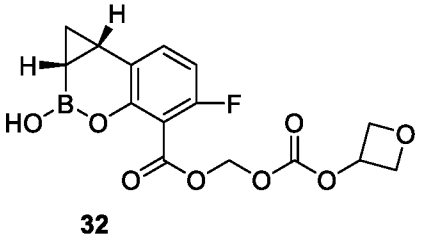
(dimethylamino)-2-oxo-ethyl] (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 31):



31

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 308.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J = 8.4 and 6.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -117.4.

أوكسيتان -3- يل أوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات Oxetan-3-yloxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 32):

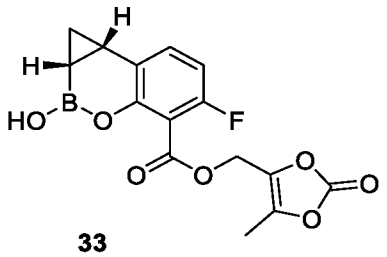


32

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 351.0 $[M-H_2O]^-$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, J_1 =15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.79-4.70(m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.41 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6.

(5- ميثيل -2- أوكسو-1، 3- دايوكسول -4- يل) ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4-

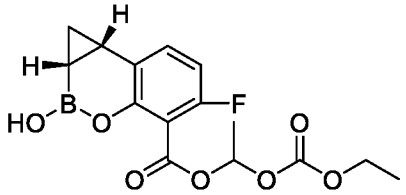
(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2- كربوكسيلات hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 33):



33

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 352.0 $[M+H_2O]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.5.

1- إيثوكسي كربونيل أوكسي إيثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات 1-Ethoxycarbonyloxyethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 34):



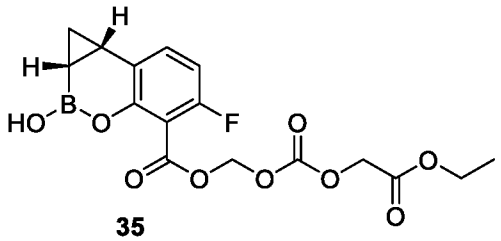
34

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 356.0 $[M+ H_2O]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.12-5.96 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6, -117.8.

(2- إيثوكسي -2- أوكسو- إيثوكسي) كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات (2-Ethoxy-2-oxo-ethoxy)carbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-

hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate

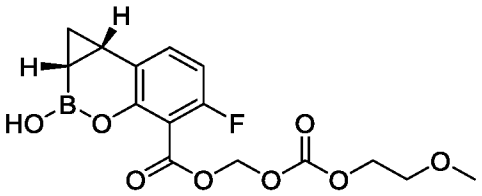
(المركب 35):



35

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 382.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J_1 =6.0, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.30 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.49-0.45 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.8.

2- ميثوكسي إيثوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -1a، b7- داي هيدرو -1H- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات 2-Methoxyethoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 36):

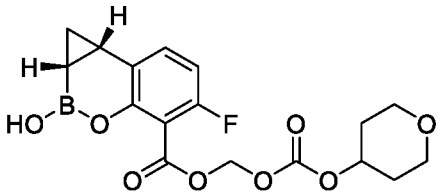


36

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 355.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J_1 =6.0, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J =9.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J =6.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J =6.0 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -116.6.

تترا هيدروبيران -4- يل أوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -1a، b7- داي هيدرو -1H- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات

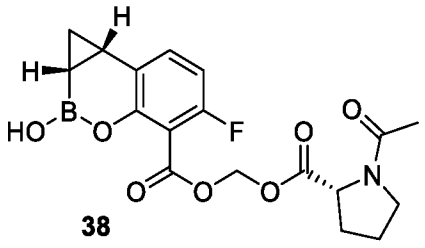
Tetrahydropyran-4-yloxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 37):



37

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 759.7 $[2M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J_1 =15.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.6.

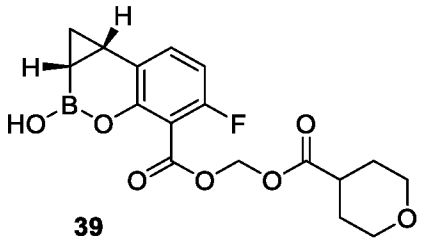
[(aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربونيل] أوكسي ميثيل (R2)-1- أسيتيل بيروليدين -2- كربوكسيلات [(1aR,7bS)-5-Fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carbonyl]oxymethyl (2R)-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylate (المركب 38):



38

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 392.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -119.3.

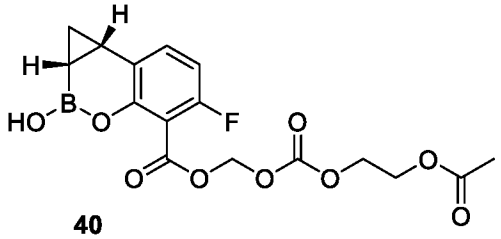
تترا هيدروبيران -4- كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -1a، b7- داي هيدرو -1H- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات Tetrahydropyran-4-carbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 39):



39

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 728.0 $[2M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J_1 =6.0, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -114.6.

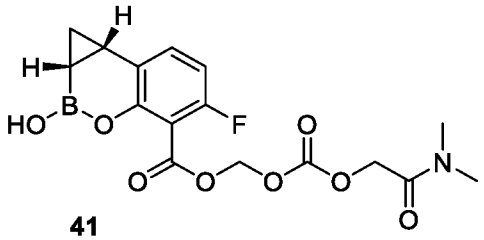
2- أسيتوكسي إيثوكسي كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -1a، b7- داي هيدرو -1H- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات 2-Acetoxyethoxycarbonyloxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 40):



40

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 763.90$[2M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.58-0.60 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -116.9.

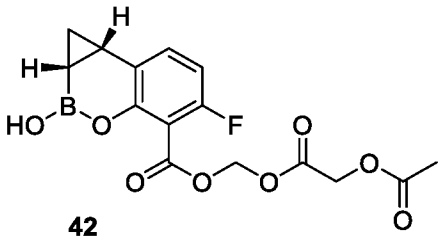
[2-(داي ميثيل أمينو)-2- أوكسو- إيثوكسي] كربونيل أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات (1aR,7bS)-5- [2-(Dimethylamino)-2-oxo-ethoxy]carbonyloxymethyl fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4- carboxylate (المركب 41):



41

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 399.05 $[M+H_2O]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J_1 =6.0, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J =9.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J =12.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J =12.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -118.2.

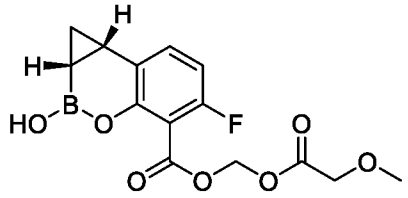
(2- أسيتوكسي أسيتيل) أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -a1، b7- داي هيدرو -H1- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات (2-Acetoxyacetyl)oxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 42)



42

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 703.90 $[2M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -117.8.

(2- ميثوكسي أسيتيل) أوكسي ميثيل (aR1، bS7)-5- فلورو -2- هيدروكسي -1a، b7- داي هيدرو -1H- سيكلو بروبا [c][1، 2] بنزوكسا بورينين -4- كربوكسيلات -2) Methoxyacetyl)oxymethyl (1aR,7bS)-5-fluoro-2-hydroxy-1a,7b-dihydro-1H-cyclopropa[c][1,2]benzoxaborinine-4-carboxylate (المركب 43):



43

الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل: 647.7 $[2M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.35-1.34 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ -116.9.

المثال 26. تقوية أزتريونام

تم تحديد قوة وطيف مثبطات β-لاكتاماز عن طريق تقييم نشاط تقوية أزتريونام الخاص بها في تجربة تقوية معايرة الجرعة باستخدام سلالات من بكتيريا مختلفة تكون مقاومة للأزتريونام بسبب التعبير عن β-لاكتامازات مختلفة. يكون الأزتريونام عبارة عن مضاد حيوي أحادي البكتام ويتم حله مائياً بواسطة معظم بيتالاكتامازات التي تنتمي للفئة A أو C (وليس الفئة B أو D). تمت ملاحظة تأثير التقوية بقدرة مركبات مثبطات β-لاكتاماز على تثبيط النمو في وجود تركيز شبه تثبيطي sub-inhibitory concentration لأزتريونام. تتغير التركيزات التثبيطية الدنيا minimum inhibitory concentration (MICs) لسلالات الاختبار من 64 ميكروجم/ مل إلى > 128 ميكروجم/ مل. يوجد الأزتريونام في وسط الاختبار عند 4 ميكروجم/ مل. تم اختبار المركبات عند تركيزات تصل إلى 40 ميكروجم/ مل. في هذه التجربة، تم تسجيل قوة المركبات بالتركيز الأدنى لمثبطات β-لاكتاماز المطلوب على تثبيط نمو بكتيريا في وجود 4 ميكروجم/ مل من أزتريونام ($MPC_{@4}$). يلخص الجدول 2 قوة مثبطات β-لاكتاماز لتقوية أزتريونام ($MPC_{@4}$) لسلالات مختلفة تعبر وراثياً عن الفئة A (β-لاكتاماز بالطيف الموسع وكي بي سي KPC)، والفئة C بيتا-

لاكتامازات. يتم عرض التركيز التثبيطي الأدنى minimum inhibitory concentration (MIC) أزتريونام لكل سلالة أيضاً.

الجدول 2. نشاط مثبطات β-لاكتاماز لتقوية أزتريونام ضد السلالات التي تعبر عن إنزيمات الفئة A والفئة C.

الجدول 2.								
التركيز التثبيطي الأدنى لأزتريونام (ميكروجم / مل)	128<	128<	128<	64	128	128<	64	128<
المركب	AZT MPC4 CTX-M-14 KP1005	AZT MPC4 CTX-M-15 KP1009	AZT MPC4 SHV-5 ec308	AZT MPC4 SHV-12 KP1010	AZT MPC4 TEM-10 ec302	AZT MPC4 KPC-2 KP1004	AZT MPC4 ECL1002	AZT MPC4 CMY-6 EC1010
1	X	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X	Y	X
6	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
7	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z
8	X	X	X	X	X	X	X	X
9	X	Y	Y	X	Y	X	Y	X
10	X	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X	X
12	X	X	X	X	X	X	X	X
13	X	X	X	X	X	X	X	X
14	Z	Y	Y	X	Y	X	Y	X

15	X	X	X	X	X	X	X	X
16	X	X	X	X	X	X	X	X
17	X	X	X	X	X	X	X	X
18	X	X	X	X	X	X	Y	X
19	X	X	X	X	X	X	X	X
20	Y	Y	X	X	X	Y	Y	Y
21	X	X	X	X	X	X	X	X
22	Y	Y	X	X	X	Y	X	X
23	X	X	X	X	X	X	X	X
24	Y	X	X	X	X	X	X	X
تازوباكتام	Y	Y	Y	X	X	Z	Z	Y
حمض كلافولانيك	X	X	X	X	X	Z	Z	Z

X = $MPC_{@4}$ ≤ 5 ميكروجم/ مل

Y = 5 ميكروجم/ مل < $MPC_{@4}$ ≤ 20 ميكروجم/ مل

Z = $MPC_{@4}$ > 20 ميكروجم/ مل

المثال 27. تقوية تيجيمونام

تم اختبار مثبطات β-لاكتاماز منتقاة أيضاً لتحديد قابليتها لتقوية المونو باكتام تيجيمونام. تمت ملاحظة تأثير التقوية بقدرة مركبات مثبطات β-لاكتاماز على تثبيط النمو في وجود تركيز شبه تثبيطي لتيجيمونام. تتغير التركيز التثبيطي الأدنى لأزتريونام لسلالات الاختبار من 16 ميكروجم/ مل إلى > 64 ميكروجم/ مل. يوجد التيجيمونام في وسط الاختبار عند 4 ميكروجم/ مل. تم اختبار المركبات عند تركيزات تصل إلى 40 ميكروجم/ مل. في هذه التجربة تم تسجيل قوة المركبات بالتركيز الأدنى لمثبطات β-لاكتاماز المطلوب على تثبيط نمو بكتيريا في وجود 4 ميكروجم/ مل من أزتريونام ($MPC_{@4}$). يلخص الجدول 3 قوة مثبطات β-لاكتاماز لتقوية تيجيمونام ($MPC_{@4}$) لسلالات مختلفة تعبر وراثياً عن الفئة A (β-لاكتاماز بالطيف الموسع) والفئة C بيتا-لاكتامازات. يتم عرض التركيز التثبيطي الأدنى لتيجيمونام لكل سلالة أيضاً.

الجدول 3. نشاط مثبطات β-لاكتاماز لتقوية تيجيمونام ضد السلالات التي تعبر عن إنزيمات الفئة A والفئة C.

الجدول 3.							
16	32	64<	64<	64<	64<	64<	التركيز التثبيطي الأدنى لتيجيمونام (ميكروجم/مل)
TIG MPC4 CMY-6 EC1010	TIG MPC4 ECL1002	TIG MPC_4 TEM-10 ec302	TIG MPC_4 SHV-12 KP1010	TIG MPC_4 SHV-5 ec308	TIG MPC_4 CTX-M-15 KP1009	TIG MPC_4 CTX-M-14 KP1005	المركب
X	X	X	X	X	X	X	1
X	X	X	X	X	X	X	2
X	X	X	X	X	X	X	3
X	X	X	X	X	X	X	4
X	X	X	X	X	X	X	5
Z	Y	Z	Z	Z	Z	Z	6
Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	7
X	X	Y	X	X	X	Y	8
X	X	Z	Y	Z	Z	Z	9
X	X	X	X	X	X	Y	10
X	X	Y	X	X	X	Y	11
X	X	X	X	X	X	X	12
X	X	X	X	X	X	X	13
X	X	Z	Y	Z	Z	Z	14
X	X	Y	X	X	X	X	15
X	X	X	X	X	X	X	16
X	X	X	X	X	X	Y	17

18	Y	Y	Y	X	Y	X	X
19	X	X	X	X	X	X	X
20	Z	Z	Y	Z	Z	X	X
21	X	X	X	X	X	X	X
22	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
23	Y	X	Y	X	Z	X	X
24	Y	X	X	X	Y	X	X
تازوباكتام	Y	Y	X	X	X	Y	X
حمض كلاڤولانيك	X	X	X	X	X	Z	Z

X = $MPC_{@4}$ ≥ 5 ميكروجم/ مل

Y = 5 ميكروجم/ مل < $MPC_{@4}$ ≥ 20 ميكروجم/ مل

Z = $MPC_{@4}$ > 20 ميكروجم/ مل

المثال 28. تقوية بيابينيم

تم اختبار مثبطات β-لاكتاماز أيضاً لتحديد قابليتها لتقوية الكاربابينيم بيابينيم ضد سلالات تنتج الفئة A (KPC) والفئة D (OXA-48) كاربابينيمازات. تمت ملاحظة تأثير التقوية بقدرة مركبات مثبطات β-لاكتاماز على تثبيط النمو في وجود تركيز شبه تثبيطي لبيابينيم. كانت التركيز التثبيطي الأدنى لبيابينيم لسلالات الاختبار 16-32 ميكروجم/ مل. يوجد البيابينيم في وسط الاختبار عند 1 ميكروجم/ مل. تم اختبار المركبات عند تركيزات تصل إلى 40 ميكروجم/ مل. في هذه التجربة تم تسجيل قوة المركبات بالتركيز الأدنى لمثبطات β-لاكتاماز المطلوب على تثبيط نمو بكتيريا في وجود 1 ميكروجم/ مل من بيابينيم ($MPC_{@1}$). يلخص الجدول 4 قوة مثبطات β-لاكتاماز لتقوية بيابينيم ($MPC_{@1}$) لسلالتين تعبر وراثياً عن الفئة A (KPC) والفئة D (OXA-48) كاربابينيمازات. يتم عرض التركيز التثبيطي الأدنى لبيابينيم لكل سلالة أيضاً.

الجدول 4. نشاط مثبطات β-لاكتاماز لتقوية بيابينيم ضد السلالات التي تعبر عن الفئة A (KPC) أو الفئة D (OXA-48) كاربابينيمازات.

الجدول 4.				
التركيز	32	16	16	16

				التثبيطي الأدنى لبيابينيم (ميكروجم/مل)
BPM MPC1 KP1054 VIM-1	BPM MPC1 KP1081 NDM-1	BPM MPC1 OXA-48 KP1086	BPM MPC1 KP1004 KPC-2	المركب
X	X	X	X	1
Y	X	X	X	2
X	X	X	X	3
X	X	X	X	4
Y	X	X	X	5
Z	Z	Z	Y	6
Y	Y	Z	X	7
X	X	X	X	8
Z	Z	X	X	9
X	X	X	X	10
Y	X	X	X	11
Z	X	X	X	12
X	X	X	X	13
Y	X	X	X	14
Z	X	X	X	15
X	X	X	X	16
X	X	X	X	17
Y	X	X	X	18
X	X	X	X	19
Y	Y	X	X	20
X	X	X	X	21
X	X	X	X	22
X	X	Y	X	23
Y	Y	X	X	24

تازوباكتام Tazobactam	Z	Y	Z	Z
حمض كلاڤولانيك Clavulanic Acid	Y	Z	Z	Z

X = $MPC_{@1}$ ≤ 5 ميكروجم/ مل

Y = 5 ميكروجم/ مل < $MPC_{@1}$ ≤ 20 ميكروجم/ مل

Z = $MPC_{@1}$ > 20 ميكروجم/ مل

المثال 29. تقوية ميروبينيم

تم اختبار مثبطات β-لاكتاماز أيضاً لتحديد قابليتها لتقوية الكاربابينيم ميروبينيم ضد سلالات من Acinetobacter baumannii تنتج الفئة D (OXA-23 وOXA-72) كاربابينيمازات. تمت ملاحظة تأثير التقوية بقدرة مركبات مثبطات β-لاكتاماز على تثبيط النمو في وجود تركيز شبه تثبيطي لميروبينيم. كانت التركيز التثبيطي الأدنى لميروبينيم لسلالات الاختبار 32 إلى >64 ميكروجم/ مل. يوجد الميروبينيم في وسط الاختبار عند 8 ميكروجم/ مل. تم اختبار المركبات عند تركيزات تصل إلى 20 ميكروجم/ مل. في هذه التجربة تم تسجيل قوة المركبات بالتركيز الأدنى لمثبطات β-لاكتاماز المطلوب على تثبيط نمو بكتيريا في وجود 8 ميكروجم/ مل من ميروبينيم ($MPC_{@8}$). يلخص الجدول 5 قوة مثبطات β-لاكتاماز لتقوية ميروبينيم ($MPC_{@8}$) لسلالتين تعبر وراثياً عن OXA-72 وOXA-23 كاربابينيمازات. يتم عرض التركيز التثبيطي الأدنى لميروبينيم لكل سلالة أيضاً.

الجدول 5. نشاط مثبطات β-لاكتاماز لتقوية ميروبينيم ضد السلالات التي تعبر عن الفئة D كاربابينيمازات من Acinetobacter baumannii

الجدول 5.		
التركيز التثبيطي الأدنى لميروبينيم (ميكروجم/ مل)	64<	32
المركب	MPM MPC_8 AB1053 OXA-72	MPM MPC_8 AB1054 OXA-23

1	X	X
2	X	X
3	X	X
4	X	X
5	X	Y
6	Z	Z
7	Z	Z
8	X	X
9	Y	Z
10	Y	X
11	X	X
12	X	Y
13	X	X
14	Z	X
15	Z	X
16	Y	X
17	Y	X
18	Z	X
19	Y	X
20	Z	Y
21	Z	X
22	X	X
23	Z	X
24	Y	Y
تازوباكتام	ND	ND
حمض كلاڤولانيك	ND	ND

X = $MPC_{@1}$ ≥ 5 ميكروجم/ مل

Y = 5 ميكروجم/ مل < $MPC_{@1}$ ≥ 20 ميكروجم/ مل

Z = $MPC_{@1}$ > 20 ميكروجم/ مل

ND= غير محددة.

المثال 30. النشاط التثبيطي

تم تحديد قيم K_i لتثبيط إنزيمات الفئة A، C وD المنقاة بشكل ضوئي طيفي باستخدام نيتروسيفين كركيزة مراسلة. تم خلط الإنزيمات المنقاة مع تركيزات مختلفة من المثبطات في محلول منظم للتفاعل واحتضانها لمدة 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة النيتروسيفين وتم تسجيل سمات شق الركيزة عند 490 نانو متر كل 10 ثواني لمدة 10 دقائق. تم عرض نتائج هذه التجارب في الجدول 6. تؤكد هذه التجارب أن المركبات الموصوفة تكون عبارة عن مثبطات ذات طيف واسع من النشاط نحو β-لاكتامازات مختلفة.

الجدول 6. نشاط مثبطات β-لاكتاماز (Ki، ميكرو مولار) لتثبيط شق نيتروسيفين بواسطة إنزيمات الفئة A، C وD المنقاة

	الجدول 6.								
المركب	Ki (CTX-M-14، NCF)، ميكرومولار	Ki (SHV-12، NCF)، ميكرومولار	Ki (TEM-10، NCF)، ميكرومولار	Ki (KPC-2، NCF)، ميكرومولار	Ki (P99، NCF)، ميكرومولار	Ki (Pa-Amp C، NCF)، ميكرومولار	Ki (OXA-48، NCF)، ميكرومولار	Ki (OXA-23، NCF)، ميكرومولار	Ki (VIM-1، NCF)، ميكرومولار
1	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
2	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y
3	X	ND	X	X	X	X	X	X	X
4	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y
5	X	ND	X	X	Y	Z	X	X	Z
6	Z	Y	Y	X	X	X	X	Y	Y
7	X	Y	Y	X	X	X	X	X	X
8	X	ND	X	X	X	X	X	X	Y

9	ND	ND	X	X	X	X	Y	X	X	Z
10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Y
12	X	X	X	Y	X	X	X	X	X	Z
13	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
14	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	Z
15	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	Z
16	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	X
17	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	X
18	X	X	X	Y	Y	X	ND	X	Y	Y
19	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	X
20	X	Y	X	Z	Z	Y	X	ND	X	Z
21	X	X	X	Z	Y	Y	X	ND	X	Y
22	X	Z	X	X	X	X	X	ND	X	X
23	X	X	X	Y	X	X	X	ND	X	Y
24	X	X	X	X	X	X	X	ND	X	Z
تازوباكتام	X	X	X	Z	Z	X	Y	Y	Y	Z
حمض كلافولانيك	X	X	X	Z	Z	Z	X	Z	Z	Z

$X = K_i \geq 0.1$ ميكرو مولار

$Y = 0.1$ ميكرو مولار $< K_i \geq 1$ ميكرو مولار

$Z = K_i > 1$ ميكرو مولار

ND = غير محددة

تم تحديد قيم K_i لتثبيط إنزيمات الفئة B المنقاة NDM-1 وIMP-1 بشكل ضوئي طيفي باستخدام إيميبينيم كركيزة مراسلة. تم خلط الإنزيمات المنقاة مع تركيزات مختلفة من المثبطات في محلول منظم للتفاعل واحتضانها لمدة 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة إيميبينيم وتم تسجيل سمات شق الركيزة عند 294 نانو متر كل 30 ثانية لمدة 30 دقيقة عند 37 درجة مئوية. تم

عرض نتائج هذه التجارب في الجدول 7. تؤكد هذه التجارب أيضاً أن المركبات الموصوفة لها قابلية لتثبيط نشاط كاربابينيماز لميتالو-بيتا-لاكتامازات.

الجدول 7. نشاط مثبطات β-لاكتاماز (Ki، ميكرو مولار) لتثبيط شق إيميبينيم بواسطة إنزيمات الفئة B المنقاة NDM-1 وIMP-1

الجدول 7.		
المركب	Ki (NDM-1، IMI)، ميكرو مولار	Ki (IMP-1، IMI)، ميكرو مولار
1	X	X
2	Y	Z
3	X	X
4	Y	Z
5	Y	Z
6	Z	Z
7	X	X
8	ND	Z
9	Z	Z
10	X	Y
11	X	Y
12	Y	Z
13	X	Y
14	X	Z
15	Y	Z
16	X	X
17	X	X
18	X	Z
19	Y	Z
20	Z	ND
21	Y	ND
22	X	X
23	X	Z
24	Y	Z
تازوباكتام	Z	Z

حمض كلاڤولانيك	Z	Z

$X = K_i \geq 0.1$ ميكرو مولار

$Y = 0.1$ ميكرو مولار $< K_i \geq 1$ ميكرو مولار

$Z = K_i > 1$ ميكرو مولار

المثال 31. تدفق خارج معتمد على MexAB-OprM لمثبطات B-لاكتاماز

تم تقييم تدفق خارج من مثبطات β-لاكتاماز من الزائفة الزنجارية بواسطة مضخة تدفق خارج MexAB-OprM أيضاً. تم إدخال البلازميد المعبر عن الجين الذي يشفر KPC-2 في سلالتين من P. aeruginosa، PAM1032 و PAM1154 التي تعبر عن أو تفتقر لـ MexAB-OprM، على التوالي. بسبب التعبير عن KPC-2 تصبح كلا السلالتين مقاومتين للبيابينيم. لا يتأثر البيابينيم بواسطة التدفق الخارج في P. aeruginosa ويكون لكلا السلالتين نفس التركيز التثبيطي الأدنى لبيابينيم 32 ميكروجم/ مل. تم تحديد قوة مثبطات β-لاكتاماز لتقوية بيابينيم في هذه السلالات. تم تحديد القوة بواسطة قدرة مثبطات β-لاكتاماز على خفض التركيز التثبيطي الأدنى لبيابينيم 64 ضعف، من 32 ميكروجم/ مل إلى 0.5 ميكروجم/ مل، أو MPC_{64}. تم تحديد قيم نسبة MPC_{64} لكل من مثبطات β-لاكتاماز في PAM1032/KPC-2 (فعالية التدفق الخارج) و PAM1154/KPC-2 (نقص التدفق الخارج) لتوليد مؤشر التدفق الخارج (EI) كما هو موضح في الجدول 8.

الجدول 8. تدفق خارج معتمد على MexAB-OprM لمثبطات β-لاكتاماز من P. aeruginosa

الجدول 8.			
	/PAM1154 KPC-2	/PAM1032 KPC-2	
EI	بيابينيم MPC64	بيابينيم MPC64	المركب
2	1.25	2.5	1
2	1.25	2.5	2
2	2.5	5	3
1	2.5	2.5	4
2	10	20	5

ND	ND	ND	6
ND	ND	ND	7
1	2.5	2.5	8
8<	1.25	10<	9
ND	ND	ND	10
ND	ND	ND	11
2	1.25	2.5	12
1	2.5	2.5	13
32	1.25	40	14
4	1.25	5	15
4	0.3	1.25	16
4	5	20	17
16	0.3	5	18
4	1.25	5	19
1	5	5	20
1	1.25	1.25	21
2	10	20	22
1	20	20	23
ND	ND	ND	24

ND = غير محددة

توضح هذه التجارب أن المركبات الموصوفة تكون فعّالة بواسطة مضخة التدفق الخارج MexAB-OprM من P. aeruginosa إلى درجات مختلفة وتكون متاحة للتغلب على التدفق الخارج الناتج عن MexAB-OprM.

المثال 32: استقرار عقاقير أولية من المركب 13 في مصل بشري

تم تقييم معدل الحل المائي لعدة عقاقير تبلغ 13 في المعمل عن طريق قياس استقرارها في مصل بشري وميكروزومات كبد بشري.

تم تنفيذ كل تجارب استقرار المصل عن طريق تقسيم 10 ميكرو لتر من مركب الاختبار عند 500 ميكروجم/ مل (x10 تركيز نهائي) في 95: 5 الماء: أسيتونيتريل حجم/ حجم إلى 1.5 مل أنابيب Eppendorf. تم تخصيص كل أنبوب لنقطة زمنية معينة: 0، 5، 10 أو 30 دقيقة. ثم تم تدفئة الأنابيب إلى 37 درجة مئوية في حمام ماء بالترافق مع مصل بشري human serum (Bioreclamations) في أنبوب منفصل. تم تكوين نشاط المصل إستيراز Serum esterase لكل مجموعة من المصل المستخدم عن طريق تقييم عقار إستر أولي غير متعلق كعينة مقارنة. ولبدء التفاعل، تمت إضافة 90 ميكرو لتر من المصل إلى الأنابيب لكل النقاط الزمنية باستخدام ماصة برأس تكرار، بالتالي جعل التركيز النهائي لمركب الاختبار 50 ميكروجم/ مل والتركيز النهائي لأسيتونيتريل إلى 0.5٪ حجم/ حجم. عند كل نقطة زمنية، تم إيقاف التفاعل وترسبت بروتينات المصل من خلال إضافة حجم مساوي من أسيتونيتريل بارد يحتوي على 25 ميكروجم/ مل داي كلوفيناك diclofenac كمعيار داخلي. تم تقليب الخليط ثم طرده مركزياً لمدة 5 دقائق عند 15،000 لفة بالدقيقة. ثم تم تجميع 50 ميكرو لتر من المادة الطافية supernatant مع 100 ميكرو لتر من الماء في دورق كروماتوجراف سائل عالي الأداء زجاجي بلون كهرماني يحتوي على وليجة زجاجية، وتم حقن 10.0 ميكرو لتر من هذا الخليط على كروماتوجراف سائل عالي الأداء.

تم تنفيذ تحليل العينة لتجارب استقرار المصل باستخدام مضخة ثنائية Agilent 1100 كروماتوجراف سائل عالي الأداء مجهزة بكاشف مصفوفة ثنائية مضبوط لمراقبة الامتصاص عند 286 نانو متر (8 نانو متر عرض نطاق). تم إجراء الفصل على عمود Waters XBridge BEH Shield 50x2.1 مم باستخدام جسيمات 5 ميكرو متر وعمود حماية Phenomenex Gemini، باستخدام معدل تدفق 400 ميكرو لتر/ دقيقة مع 0.1٪ حمض تراي فلورو أسيتيك في الماء للطور المتحرك A و0.1٪ حمض تراي فلورو أسيتيك في ميثانول للطور المتحرك B. كانت الظروف المبدئية 80٪ الطور المتحرك A، 20٪ الطور المتحرك B باستخدام 6٪ بالدقيقة تدريجياً إلى 80٪ B عند 10 دقائق، يلي ذلك إعادة التوازن عند الظروف المبدئية. تم تحليل العينات بالترافق مع عينات فارغة ملائمة حتى يتم ضمان النوعية.

تم فحص الكروماتوجرامات Chromatograms لتحديد مظهر العقار الفعّال (المركب 13) لضمان تحويل مركب الاختبار إلى فعّال. تم تحديد معدل التنشيط عن طريق مراقبة تركيز مركب الاختبار كما يلي. تم تقسيم مساحة القمة لناتج التحليل على مساحة القمة للمعيار الداخلي للحصول على

نسبة المساحة. تم قسمة نسبة المساحة لكل نقطة زمنية على نسبة المساحة للنقطة الزمنية 0 للحصول على النسبة المتبقية عند كل نقطة زمنية. تم تخطيط اللوغاريتم الطبيعي للنسبة المتبقية مقابل الزمن باستخدام Microsoft Excel ورسمه إلى الخط العام خطي. تم تقييم نصف العمر لمركب الاختبار عن طريق قسمة اللوغاريتم الطبيعي لـ 2 على ميل الخط العام. تم عرض النسبة المئوية المتبقية لكل مركب اختبار ونصف العمر المحسوب في الجدول 9 أدناه.

الجدول 9. معدل تنشيط العقاقير الأولية من المركب 13 في مصل بشري عند تركيز عقار أولي 50.0 ميكروجم/ مل

الجدول 9.					
المركب #	٪ لنسبة مساحة مبدئية عند 0=t دقيقة	٪ لنسبة مساحة مبدئية عند 5=t دقائق	٪ لنسبة مساحة مبدئية عند 10=t دقائق	٪ لنسبة مساحة مبدئية عند 30=t دقيقة	نصف عمر مقدّر (دقائق) (مقرّب لأقرب قيمة صحيحة)
32	100	86.8	77.2	38.7	21
33	100	48.4	15.4	0	4
39	100	69.3	59.4	41.1	26
42	100	29.1	8.1	0	3
43	100	58.6	34.5	2.9	6

المثال 33: استقرار عقاقير أولية من المركب 13 في ميكروزومات كبد بشري HUMAN LIVER (HLM) MICROSOMES

تم تنفيذ كل تجارب الاستقرار الميكروزومية عن طريق تخفيف مركب الاختبار إلى 2.00 ميكرو مولار (x2 تركيز نهائي) في 50 مللي مولار رقم هيدروجيني 7.4 محلول منظم بوتاسيوم بالفوسفات يحتوي على 3.3 مللي مولار كلوريد مغنسيوم magnesium chloride ($MgCl_2$). تم تقسيم 50 ميكرو لتر من هذا المحلول إلى 1.5 مل أنابيب Eppendorf، اثنين لكل نقطة زمنية لأربع نقاط زمنية معينة: 0، 5، 10 و30 دقيقة. في نفس الوقت، تم تخفيف 20.0 مجم/ مل من محلول من ميكروزومات كبد بشري (XenoTech، LLC) إلى 1.00 مجم/ مل (x2 تركيز نهائي).

تم تحقيق نشاط إستراز لكل مجموعة من الميكروزومات عن طريق اختبار عقار إستر أولي غير ذي صلة كعينة مقارنة. تم تدفئة كل من Eppendorf لكل نقطة زمنية وبعد ذلك ميكروزومات الكبد المخففة إلى 37 درجة مئوية في حمام ماء. لم يتم إضافة أي عوامل مشتركة (على سبيل المثال نيكوتيناميد أدينين داي نيكليوتيد فوسفات Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)) لضمان حدوث التفاعلات المنحلة بالماء فقط كمقابل للتفاعلات الناتجة بواسطة الإنزيمات المعتمدة على العامل المشترك الآخرى (على سبيل المثال إنزيمات CYP450).

ولبدء التفاعل، تمت إضافة 50 ميكرو لتر من ميكروزومات كبد بشري مخففة إلى الأنابيب لكل النقاط الزمنية باستخدام ماصة برأس تكرار، بالتالي تحويل التركيز النهائي لمركب الاختبار إلى 1.00 ميكرو مولار والتركيز النهائي لميكروزومات كبد بشري إلى 0.500 مجم/ مل. عند كل نقطة زمنية، تم إيقاف التفاعل وترسيب البروتينات من خلال إضافة 200 ميكرو لتر من 10: 45: 45 الماء: ميثانول: أسيتونيتريل حجم/ حجم/ حجم يحتوي على عقار إستر أولي غير ذي صلة عند 250 نانوجم/ مل كمعيار داخلي. تم تقليب الخليط الناتج والطرد المركزي لمدة 5 دقائق عند 15.000 لفة بالدقيقة، ثم نقل 100 ميكرو لتر من المادة الطافية إلى طبق ذو 96 عين والتجميع مع 500 ميكرو لتر من الماء تحضيري للتحليل على الطيف الكتلي للكروماتوجراف السائل.

تم تنفيذ تحليل العينة لتجارب استقرار الميكروزوم باستخدام حقن 20.0 ميكرو لتر على وسيلة سحب عينة آلية LEAP PAL باستخدام مضخة Agilent 1100 ثنائية كروماتوجراف سائل عالي الأداء مقترنة بمقياس طيف كتلة QTrap 3200 Sciex AB. تم تحقيق الفصل على عمود Waters XBridge BEH Shield 50x2.1 مم مع جسيمات 5 ميكرو متر وعمود حماية Phenomenex Gemini، باستخدام معدل تدفق 400 ميكرو لتر/ دقيقة مع 0.1٪ حمض فورميك في الماء للطور المتحرك A و0.1٪ حمض فورميك في أسيتونيتريل للطور المتحرك B. تم تعديل التدرج حسب الحاجة للحصول على التحلل المرغوب فيه وزمن التشغيل. كان الكشف في نظام موجب؛ تم اختيار معاملات المصدر وعيار اختيار أيون ion أصل- نسل حسب الحاجة لكل مركب لتحقيق حد ملائم للكشف ونسبة إشارة إلى تشويش. تم تحليل العينات بالترافق مع عينات فارغة ملائمة لضمان النوعية.

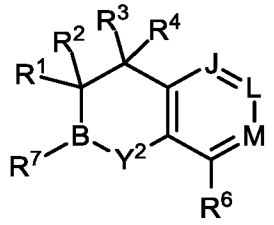
تم تحديد معدل الحل المائي لكل عقار عن طريق مراقبة تركيز مركب الاختبار كما يلي. تم قسمة مساحة القمة لناتج التحليل على مساحة القمة للمعيار الداخلي للحصول على نسبة المساحة. تم قسمة نسبة المساحة لكل من التكرارين عند كل نقطة زمنية على نسبة المساحة للنقطة الزمنية 0 للحصول على النسبة المئوية المتبقية عند كل نقطة زمنية. تم تخطيط اللوغاريتم الطبيعي للنسبة المتبقية مقابل الزمن باستخدام Microsoft Excel ورسمه إلى الخط العام خطي. تم تقييم نصف العمر لمركب الاختبار عن طريق قسمة اللوغاريتم الطبيعي لـ 2 على ميل الخط العام. تم عرض النسبة المئوية المتبقية لكل مركب اخبتار ونصف العمر المحسوب في الجدول 10 أدناه.

الجدول 10. معدل تنشيط العقاقير الأولية من المركب 13 في 0.500 مجم/ مل ميكروزومات كبد بشري عند تركيز عقار أولي 1.00 ميكرو مولار

الجدول 10.					
رقم المركب	٪ متوسط نسبة مساحة مبدئية عند 0=t دقيقة	٪ متوسط نسبة مساحة مبدئية عند 5=t دقائق	٪ متوسط نسبة مساحة مبدئية عند 10=t دقائق	٪ متوسط نسبة مساحة مبدئية عند 30=t دقيقة	نصف عمر مقدّر (دقائق) (مقرّب لأقرب قيمة صحيحة)
26	100	73.4	55.9	11.9	10
27	100	91.4	80.4	25.0	14
28	100	50.8	23.3	19.6	15
42	100	27.1	10.3	0.4	4
43	100	64.4	44.6	0.6	4

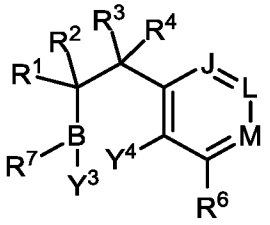
عناصر الحماية

1. مركب له البنية بالصيغة Ic أو IIc ، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها:



Ic

أو



IIc

.

حيث

R^2 وR^3 بالترافق مع الذرات التي ترتبط بها تشكل حلقة مندمجة fused ring أو نظام حلقي ring system منتقى من المجموعة التي تتكون من C_{3-7} سيكلو ألكيل C_{3-7} cycloalkyl وسيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، كل منها مستبدلة أو غير مستبدلة باستخدام واحدة أو أكثر من R^5، و

كل من R^1، R^4، R^a، وR^b يتم اختيارها بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، أمينو amino، هالوجين halogen، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy، C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl، C_{1-6} هالو ألكيل C_{1-6} haloalkyl، C_{1-6} هيدروكسي ألكيل C_{1-6} hydroxyalkyl، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} alkoxy، C_{1-6} هالو ألكوكسي C_{1-6} haloalkoxy، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل (C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkyl، C_{2-10} ألكنيل C_{2-10} alkenyl، C_{2-10}ألكينيل C_{2-10}alkynyl، C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7} carbocyclyl، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل C_{6-10}aryl، أريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل (سيكليل غير متجانسة بها 3-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل (3-10 membered heterocyclyl)C_{1-6}alkyl (C_{3-7}carbocyclyl)C_{1-6}alkyl، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل (C_{6-10}aryl)C_{1-6}alkyl، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي (C_{6-10}aryl)C_{1-6}alkoxy، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل (5-10 membered heteroaryl)C_{1-6}alkyl، أسيل acyl، C- كربوكسي C-carboxy، O- كربوكسي O-carboxy، C- أميدو C-amido، N- أميدو N-amido، S- سلفوناميدو S-sulfonamido، N- سلفوناميدو N-sulfonamido، SR^c-، $S(O)_{0-3}R^c$-، $C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$-، $NR^fC(O)NR^fR^g$-، $NR^fS(O)_2NR^fR^g$-، $C(=NR^e)R^c$-، $C(=NR^e)NR^fR^g$-، $NR^fCR^c(=NR^e)$-، $NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$-، $S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$-، و $NR^fS(O)_2NR^fOR^d$-؛

R^5 هي Y^5-$(CH_2)_t$-G–؛

t هي عدد صحيح 0 أو 1؛

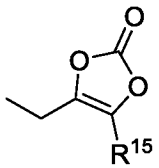
G يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من H، أمينو amino، هالوجين halogen، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy، C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl، C_{1-6} هالو ألكيل C_{1-6} haloalkyl، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} هالو ألكوكسي C_{1-6} haloalkoxy C_{1-6} alkoxy، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل (C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkyl، C_{2-10} ألكنيل C_{2-10}alkenyl، C_{2-10} ألكينيل C_{2-10}alkynyl، C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7} carbocyclyl، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3–10 ذرات، C_{6-10} أريل C_{6-10}aryl، أريل غير متجانسة heteroaryl بها 5–10 ذرات، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل (C_{3-7}carbocyclyl)C_{1-6}alkyl، (سيكليل غير متجانسة بها 3–10 ذرات)C_{1-6} ألكيل (3-10 membered heterocyclyl)C_{1-6}alkyl، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل (C_{6-10}aryl)C_{1-6}alkyl، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي (C_{6-10}aryl)C_{1-6}alkoxy، (أريل غير متجانسة بها 5–10 ذرات)C_{1-6} ألكيل (5-10 membered heteroaryl)C_{1-6}alkyl، أسيل acyl، C– كربوكسي C-carboxy، O– كربوكسي O-carboxy، C– أميدو C-amido، N– أميدو N-amido، S– سلفونأميدو S-sulfonamido، N– سلفونأميدو N-sulfonamido، SR^c–، $C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$–، $C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$–، $NR^fC(O)NR^fR^g$–، $NR^fS(O)_2NR^fR^g$–، $C(=NR^e)R^c$–، $C(=NR^e)NR^fR^g$–، $NR^fCR^c(=NR^e)$–، $NR^fS(O)_2NR^fOR^d$–، و $S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$–، $NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$–؛

كل J، L، M هي بشكل مستقل CR^{12} أو N (نيتروجين nitrogen)؛

R^6 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين halogen، C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl، OH، C(O)OR–، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} alkoxy، أمينو amino، $–N(OR^8)R^9$، C_{1-6} ألكيل ثيول C_{1-6} alkylthiol، C– أميدو C-amido، S– سلفونأميدو S-sulfonamido، CN، سلفينيل sulfinyl، سلفونيل sulfonyl، ومتجاسم حمض كربوكسيليك carboxylic acid isostere؛

R يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-9} ألكيل C_{1-9} alkyl، $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$–، $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$– كربو سيكليل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-}$-ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$alkyl-، $CR^{10}R^{11}OC(O)$–(سيكليل غير متجانسة بها 3 إلى 7 ذرات) $CR^{10}R^{11}OC(O)(3$-to 7 membered heterocyclyl)، $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$– ألكوكسي ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-}$-alkoxyalkyl$_8$، $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$– ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$alkyl-، –

$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سيكليل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}carbocyclyl$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)O$(سيكليل غير متجانسة بها 3 إلى 7 ذرات) $CR^{10}R^{11}OC(O)O(3\ to\ 7$ membered heterocyclyl)-، $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$- ألكوكسي ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-}$ $_8alkoxyalkyl$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$- أريل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}aryl$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}aryl$-، $CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$، $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$- ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}alkyl$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$- ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}alkyl$-، $CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$-



ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}alkyl$-، و R^{15} ؛

R^7 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من OH-، C_{1-6} ألكوكسي $C_{1-6}alkoxy$، أمينو amino، و $N(OR^8)R^9$-؛

كل R^8 و R^9 يتم اختيارها بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين halogen، C_{1-4} ألكيل $C_{1-4}alkyl$، C_{3-7} كربو سيكليل $C_{3-7}carbocyclyl$، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل $C_{6-10}aryl$، وأريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات؛

كل R^{10} و R^{11} يتم اختيارها بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-4} ألكيل $C_{1-4}alkyl$، C_{3-7} كربو سيكليل $C_{3-7}carbocyclyl$، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل $C_{6-10}aryl$، وأريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات؛

R^{12} يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، أمينو amino، هالوجين halogen، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy، C_{1-6} ألكيل $C_{1-6}alkyl$، C_{1-6} هالو ألكيل C_{1-6} haloalkyl، C_{1-6} ألكوكسي $C_{1-6}alkoxy$، C_{1-6} هالو ألكوكسي $C_{1-6}haloalkoxy$، (C_{1-6} ألكوكسي)C_{1-6} ألكيل $(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl$، C_{2-10} ألكنيل $C_{2-10}alkenyl$، C_{2-} $_{10}alkynyl$، C_{3-7} كربو سيكليل $C_{3-7}carbocyclyl$، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل $C_{6-10}aryl$، أريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات، (C_{3-7} كربو سيكليل)C_{1-6} ألكيل $(C_{3-7}carbocyclyl)C_{1-6}alkyl$، (سيكليل غير متجانسة بها 3-10 ذرات)C_{1-6}

ألكيل C_{1-6}alkyl(3-10 membered heterocyclyl)، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl(C_{6-10}aryl)، (C_{6-10} أريل)C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6}alkoxy(C_{6-10}aryl)، (أريل غير متجانسة بها 5-10 ذرات)C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl(5-10 membered heteroaryl)، أسيل acyl، C- كربوكسي C-carboxy، O- كربوكسي O-carboxy، C- أميدو C-amido، N- أميدو N-amido، S- سلفوناميدو S-sulfonamido، N- سلفوناميدو N-sulfonamido، سلفهيدريل sulfhydryl، $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$، $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$، $-NR^fC(O)NR^fR^g$، $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$، $-C(=NR^e)R^c$، $-C(=NR^e)NR^fR^g$، $-NR^fCR^c(=NR^e)-$، $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$، $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$، $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$، و $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$؛

كل R^{13} وR^{14} يتم اختيارها بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl، C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7}carbocyclyl، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل C_{6-10}aryl، وأريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات؛

R^{15} هي C_{1-6} ألكيل C_{1-6} alkyl؛

Y^2 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من -O-، -S-، و $-NR^9-$؛

Y^3 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من -OH، -SH، و $-NHR^9$؛

Y^4 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من -OH، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} alkox، أمينو amino، و $-N(OR^8)R^9$؛ و

Y^5 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من -S-، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، -O-، $-CR^fR^g-$، و $-NR^g-$، أو Y^5 تكون غائبة؛

Y^6 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من -S-، $-S(O)-$، $-S(O)_2-$، -O-، $-CR^fR^g-$، و $-NR^f-$؛

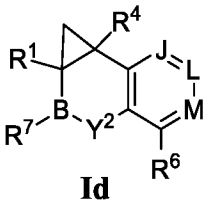
K يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من C- أميدو C-amido؛ N- أميدو N-amido؛ S-سلفوناميدو S-sulfonamido؛ N- سلفوناميدو N-sulfonamido؛ $-NR^fC(O)NR^fR^g-$؛ $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$؛ $-C(=NR^e)R^c-$؛ $-C(=NR^e)NR^fR^g-$؛ $-NR^fCR^c(=NR^e)-$؛ $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$؛ C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl بها استبدال اختياري باستخدام 0-2 مجموعة استبدال مختارة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو amino، هالوجين halogen، C- أميدو C-amido، و N- أميدو N-amido؛ C_{6-10} أريل C_{6-10} aryl منها مستبدلة أو

غير مستبدلة باستخدام 1-2 مجموعة استبدال مختارة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو amino، هالوجين halogen، C- أميدو C-amido، وN- أميدو N-amido؛ C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7} carbocyclyl منها مستبدلة أو غير مستبدلة باستخدام 1-2 مجموعة استبدال مختارة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو amino، هالوجين halogen، C- أميدو C-amido، وN- أميدو N-amido؛ أريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات منها مستبدلة أو غير مستبدلة باستخدام 1-2 مجموعة مستبدلة أو غير مستبدلة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو amino، هالوجين halogen، C- أميدو C-amido، وN- أميدو N-amido؛ وسيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات مستبدلة أو غير مستبدلة باستخدام 1-2 مجموعة مستبدلة أو غير مستبدلة من المجموعة التي تتكون من C_{1-4} ألكيل C_{1-4} alkyl، C_{1-4} ألكوكسي C_{1-4} alkoxy، أمينو amino، هالوجين halogen، C- أميدو C-amido، وN- أميدو N-amido؛

كل R^c، R^d، R^e، R^f، وR^g يتم اختيارها بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من H، هالوجين halogen، C_{1-4} ألكيل C_{1-4}alkyl، C_{3-7} كربو سيكليل C_{3-7}carbocyclyl، سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها 3-10 ذرات، C_{6-10} أريل C_{6-10}aryl، وأريل غير متجانسة heteroaryl بها 5-10 ذرات؛ و

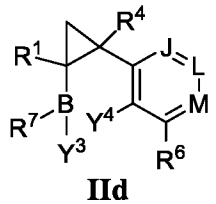
كل p وq هي بشكل مستقل 0 أو 1.

2. المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، له البنية بالصيغة Id أو IId، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها:

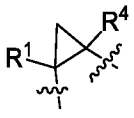


Id

أو ،

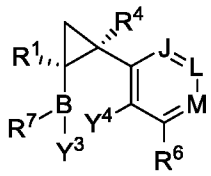


IId

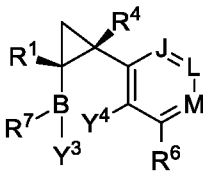


حيث يكون جزء السيكلو بروبيل cyclopropyl مستبدل أو غير مستبدل باستخدام واحدة أو أكثر من R^5.

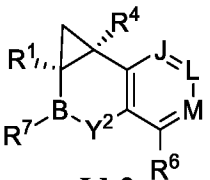
3. المركب وفقاً لعنصـــر الحماية 2، له البنية بالصـــيغة Id-1، Id-2، IId-1 أو IId-2، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها:


IId-2

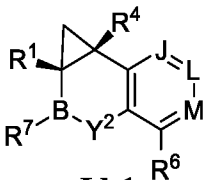
، أو


IId-1

،


Id-2

،


Id-1

.

4. المركب وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث كل J، L و M هي CR^{12}.

5. المركب وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث R^{12} هي هيدروجين hydrogen، هالوجين halogen، C_{1-6} ألكوكسي C_{1-6} alkoxy، أو C_{1-6} هالو ألكوكسي C_{1-6} haloalkoxy.

6. المركب وفقاً لأي من عناصـــر الحماية 1 إلى 5، حيث R^1 هي هيدروجين hydrogen أو C_{1-6} هيدروكسي ألكيل C_{1-6} hydroxyalkyl.

7. المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث R^4 هي هيدروجين hydrogen.

8. المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث R^6 هي $-C(O)OR$، وحيث R هي H، C_{1-9} ألكيـل C_{1-9} alkyl، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ ألكيـل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$alkyl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ ألـكـيـل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$alkyl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ أريل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$aryl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ أريل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ aryl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ كربو سيكليل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$carbocyclyl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ كربو سـيكليل $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$carbocyclyl-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(سـيكليل غير متجانسـة بـهـا 3 إلـى 7 ذرات) $CR^{10}R^{11}OC(O)$(3 to 7 membered heterocyclyl)-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(سـيكليل غير متجانسـة بها 3 إلى 7 ذرات) $CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3 to 7 membered heterocyclyl)-، $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ ألكوكسـي ألكيـل $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-}$-

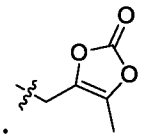
$-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}alkoxyalkyl$ ألكيل ألكوكسي $CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ ،$_8alkoxyalkyl$

$-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$ ،$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$ ،

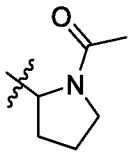
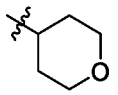
$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ ،$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ alkyl ،

$-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ ،$-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ alkyl ،

$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ ألكيل $CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ ،$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ alkyl ،أو



.

9. المركب وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyl التي بها 3 إلى 7 ذرات بـ R هي  ،  ، أو  .

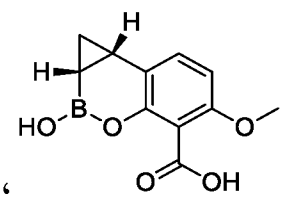
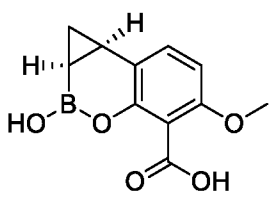
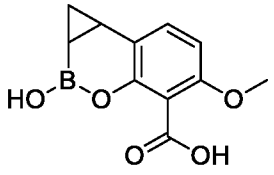
10. المركب وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث كل R^{10} وR^{11} هي بشكل مستقل هيدروجين hydrogen أو C_{1-6} ألكيل C_{1-6}alkyl.

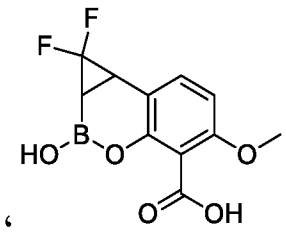
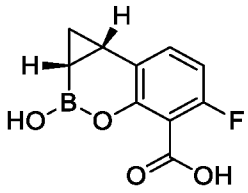
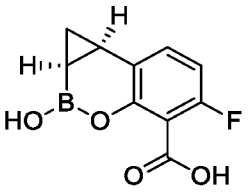
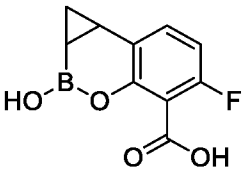
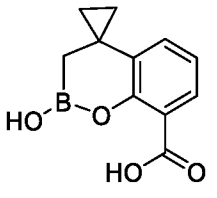
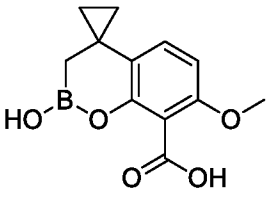
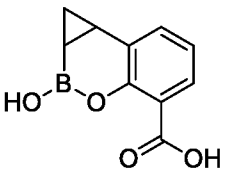
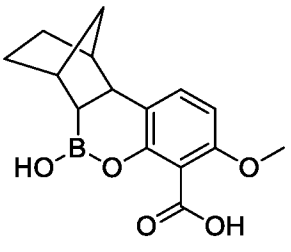
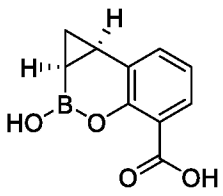
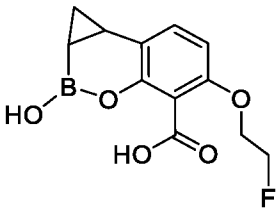
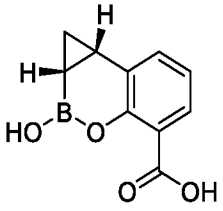
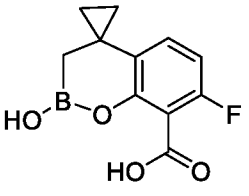
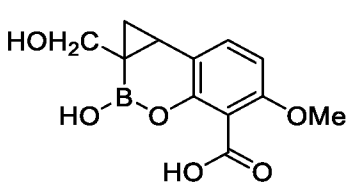
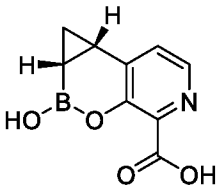
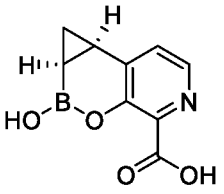
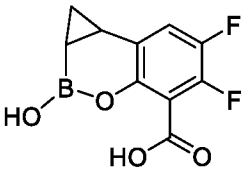
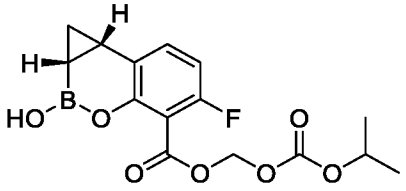
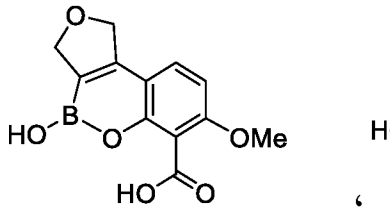
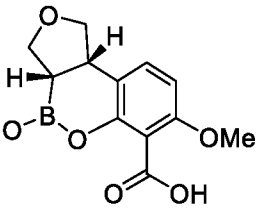
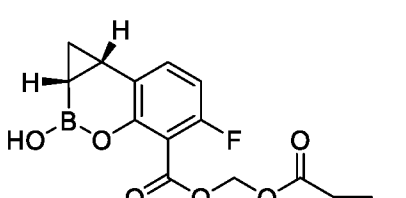
11. المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث R^7 هي $-OH$.

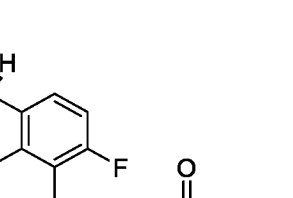
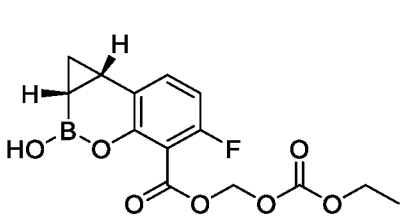
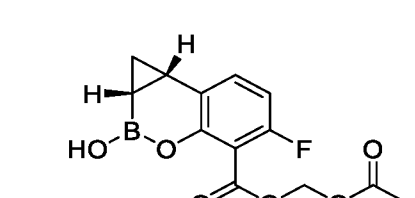
12. المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث Y^2 هي $-O-$.

13. المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث Y^3 هي $-OH$ وY^4 هي $-OH$.

14. المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، منتقى من المجموعة التي تتكون من

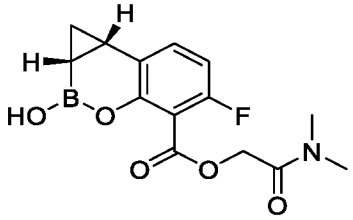
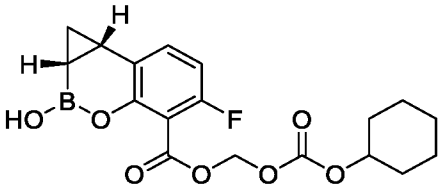
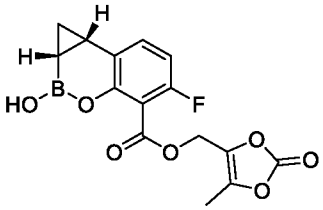
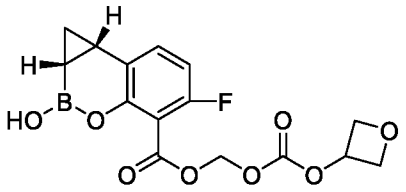
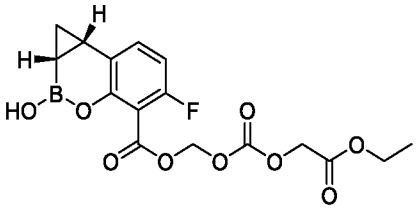
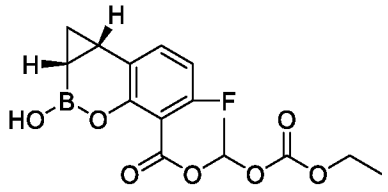
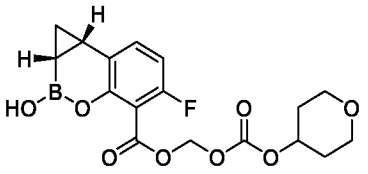
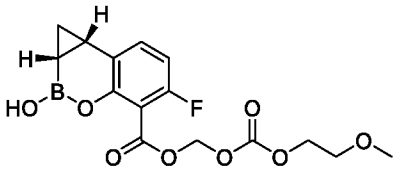
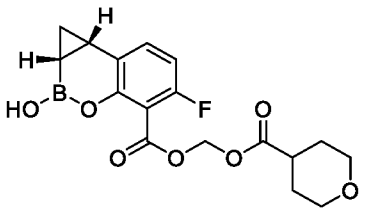
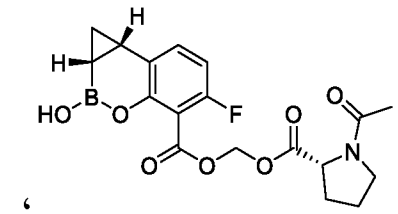
 ،  ، 


،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

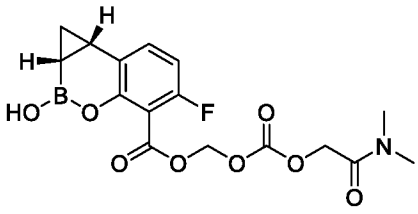
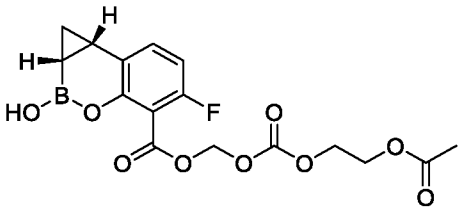
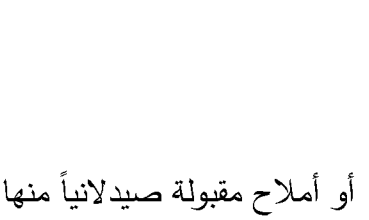
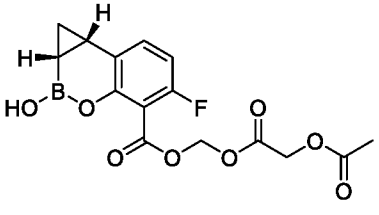
،

،

،

،

،

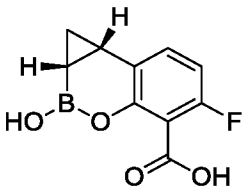
،


،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

،

و

أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها.

5

15. مركب له البنية  ، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وفقاً لعنصر الحماية 14.

16. تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعّالة علاجياً من مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، وعنصري الحماية 14 و15، وسواغ excipient مقبول صيدلانياً.

17. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 16، تشتمل أيضاً على دواء إضافي.

18. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 17، حيث يكون الدواء الإضافي هو عامل مضاد للبكتريا β-لاكتام β-lactam antibacterial agent.

19. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث يكون العامل المضاد للبكتريا β-لاكتام β-lactam antibacterial agent هو ميروبينيم Meropenem.

20. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث يكون العامل المضاد للبكتريا β-لاكتام β-lactam antibacterial agent هو سيفتيبوتين Ceftibuten.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA