



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[11] رقم البراءة: ٢٢٣٣

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٠/٠٦/١٣ هـ

الموافق: ٢٠٠٩/٠٦/٠٦ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: SE ٢٠٠٣٩٥٧٨ ٢٠٠٣/٠٤/٠١ م [51] التصنيف الدولي (IPC⁸): C07D 211/26 [56] المراجع: WO ٠٠٣٥٨٧٧ ٢٠٠٠/٠٦/٢٢ م WO ٠١٧٧١٠١ ٢٠٠١/١٠/١٨ م اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر	[72] اسم المخترع: موبا كافري، توبياز موكيل، كريس لوكهورست، ماثيو بيرى، بريان سبرنجثورب [73] مالك البراءة: استرازينيكا ايه بي عنوانه: سوديرتالجي، اس إي - ١٥١ ٨٥، السويد جنسيته: سويدية [74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب: ٠٤٢٥٠٠٥٦ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٥/٠٢/٠٩ هـ الموافق: ٢٠٠٤/٠٣/٢٩ م
--	---

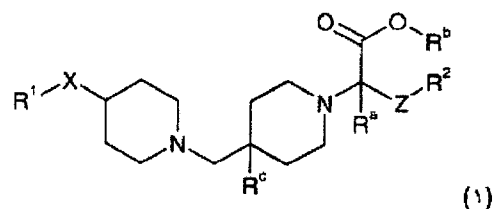
[54] اسم الاختراع: مشتقات بيريدين وعملية لتحضير هذه

المشتقات وتركيب صيدلاني يعتمد عليها

Piperidine derivatives and process for preparing these derivates and pharmaceutical composition depending on them

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتقديم مركب للصيغة (I)

حيث يتم تحديد المتغيرات في هذه البراءة؛ لعملية لتحضير مثل هذا المركب؛ ولاستعمال مثل هذا المركب في معالجة حالة مرضية chemokine (مثل مستقبل CCR3) أو حالة المرض الوسيط لمستقبل H1.



عدد عناصر الحماية (١٩)

مشتقات بيريدين وعملية لتحضير هذه المشتقات وتركيب صيدلاني يعتمد عليها

**Piperidine derivatives and process for preparing these derivatives and
pharmaceutical composition depending on them**

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يهتم الاختراع الحالي بالنشاط الصيدلاني لمشتقات piperidine وكذلك العمل على تحضير هذه المشتقات و تشكيل التركيبات الصيدلانية لمثل هذه المشتقات ولاستعمال هذه المشتقات كعوامل علاجية نشطة active therapeutic agents.

٥ تم اكتشاف مشتقات piperidine النشطة صيدلانيا في البراءات ذوات الأرقام ٩٩/٣٨٥١٤ و ٩٩/٠٤٧٩٤ و ٠٠/٣٥٨٧٧ .

Histamine هو basic amine, 2-(4-imidazolyl)-ethylamine ، و يتشكل من histidine و histidine decarboxylase. وهو موجود في أغلب أنسجة الجسم، ولكن بتركيزات عالية في الرئة lung و البشرة skin و النظام المعوي gastrointestinal tract . في المستوى الخلوي تكون الخلايا الملتهبة inflammatory cells مثل خلايا الندي mast cells و خلايا basophils الكثرة ١٠ تختزن كميات كبيرة من Histamine . من المعروف أن فقدان الحبيبات الصغيرة في خلايا الندي mast cells و خلايا basophils والإطلاق اللاحق من Histamine هي الآلية الأساسية المسؤولة عن البيان السريري لعملية الحساسية. Histamine ينتج أفعاله بالتأثير على زوج معين من مستقبلات Histamine - بروتين G، وهي من ثلاثة أنواع رئيسية H1 و H2 و H3 . المضادات ١٥ في Histamine H1 تؤلف الطائفة الأكبر في الأدوية المستخدمة لعلاج مرضى اضطرابات

تحسسيه، على سبيل المثال على ذلك التهاب الغشاء المخاطي أو الطفح الجلدي urticaria .
المضادات في H1 مفيدة في التحكم بالاستجابة التحسسية، على سبيل المثال على ذلك بإعاقه
تأثير Histamine على العضلة الناعمة ما بعد الوريد الشعري منتجاً بذلك انخفاض النفاذية
الوعائية، الإفراز والاحتقان الدموي. كذلك المضادات لها مفعول مانع لأثار Histamine على
مستقبلات H1 الموجودة في الألياف العصبية المستجيبة للألم من نوع C، مؤدية الى التقليل من
الحكاك itching والعطس sneezing .

Chemokines هي cytokines متجاذبة كيميائياً و تنتج من تشكيلة واسعة من الخلايا لجذب
الخلايا البلعمية، خلايا T، خلايا أليفة eosinophils ، خلايا basophils و خلايا neutrophils الى
مواقع الالتهاب وكذلك تلعب دوراً في نضوج خلايا نظام المناعة. Chemokines تلعب دوراً
مهماً في المناعة والاستجابة للالتهابات في أمراض واضطرابات متعددة ، من ضمنها الربو
asthma و أمراض التحسس allergic diseases ، كذلك الأمراض التي تتعلق بالمناعة الذاتية
مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis وتصلب الشرايين atherosclerosis .
هذه الجزيئات الصغيرة المخفية هي عبارة عن فصيلة متنامية من بروتينات 8-14 kDa مميزة
بواسطة تشكيل رباعي cysteine المحفوظ. يمكن تقسيم فصيلة chemokines الى مجموعتين
رئيسيتين لإظهار تشكيلات هيكلية مميزة، وهي كالتالي فصيلة (C-X-C و Cys-X-Cys أو α)
وفصيلة (C-C و Cys-Cys أو β)، وتميز هذه الفصائل بناءً على أساس إضافة حمض أميني
أحادي بين زوج NH المتقارب في فضلات cysteine و التشابه التتابعي.

chemokines C-X-C تحتوي على روابط كيميائية قوية متعددة ومنشطات من خلايا
neutrophils مثل interleukin α -8 (IL-8) و peptide تنشيط - 2(NAP-2) neutrophils.

C-C chemokines تحتوي روابط كيميائية قوية من monocytes و lymphocytes ولكن ليس من neutrophils مثل البروتينات الأدمية أحادية الخلية ولها خواص جذب كيميائي

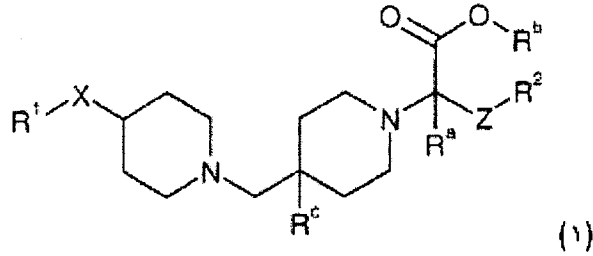
(RANTES، 1-3(MCP-1, MCP-2, MCP-3) تنظم عند التنشيط، T طبيعية تُعبر ثم تُخفى)،
eotaxin وبروتينات الخلايا البلعمية الالتهابية $\alpha 1$ (MIP-1 α and MIP-1 β).

٥ أظهرت الدراسات أن آثار Chemokines تتأثر بفصائل فرعية من مستقبلات زوج بروتينات G ضمن تحديد المستقبلات CCR1 و CCR2 و CCR2A و CCR2B و CCR3 و CCR4 و CCR5 و CCR6 و CCR7 و CCR8 و CCR9 و CCR10 و CXCR1 و CXCR2 و CXCR3 و CXCR4. هذه المستقبلات تمثل أهدافا جيدة لعملية تطور الأدوية طالما أن العوامل التي تغير هذه المستقبلات يمكن أن تكون مفيدة في علاج الاضطرابات disorders و الأمراض كالمذكورة أعلاه .

١٠ الإصابات الفيروسية معروفة بتسببها بالتهابات الرئة lung . لقد تم تجريبيا أظهار أن ازديادا لزكام العادي يزيد إفرازات الغشاء المخاطي من eotaxin في الممرات الهوائية. إن إفراز eotaxin داخل الأنف ممكن أن يحاكي البعض من إشارات وأعراض البرد العادي. (أنظر في انظر في Greiff L et al Allergy - ١٩٩٠ ٥٤ (١١) ٨-١٢٠٤] البرد العادي التجريبي يزيد من الافراز المخاطي من eotaxin عند أشخاص ذوي حساسية [و Kawaguchi M etal Int .
١٥ ارشيف المناعة التحسسية، (٢٠٠٠) ١٢٢ S ١ ٤٤] افراز eotaxin من خلايا ظهارية في الممرات الهوائية بعد الإصابة الفيروسية [).

الوصف العام للاختراع

الاختراع الحالي يوفر مركبا من الصيغة البنائية (I):



حيث أن:

٥ Rᵃ و Rᵇ هما وبشكل منفصل ، hydrogen أو C₁-4 alkyl و Rᵃ تشكل جزءاً من حلقة كما هو

معرف أدناه:

Rᶜ هو hydrogen أو hydroxy ؛

X هو CH₂ أو C(O) أو O أو S أو S(O) أو S(O)₂ أو NR³ ؛

Z هو CHRᵈ(CH₂)ₙ ؛

١٠ n هو 0 أو 1 ؛

Rᵈ هو hydrogen أو C₁-4 alkyl أو hydroxy أو C₁-6 alkoxy ؛

R¹ هو hydrogen أو C₁-6 alkyl أو aryl أو heterocyclyl ؛

R² هو aryl أو heterocyclyl ؛

حيث أن - ما لم يصرح بغير ذلك - كما ذكر سابقا aryl و heterocyclyl وحالات الأنصاف
تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو oxo أو $S(O)_pR^4$ أو
 $OC(O)NR^5R^6$ أو NR^7R^8 أو $NR^9C(O)R^{10}$ أو $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ أو $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ أو
 $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ أو $C(O)NR^{18}R^{19}$ أو $C(O)R^{20}$ أو CO_2R^{21} أو $NR^{22}CO_2R^{23}$ أو $C_{1-4}alkyl$ أو
CF₃ أو $alkoxy\ C_{1-6}$ (C₁₋₆) alkyl أو $alkoxy\ C_{1-6}$ أو OCF₃ أو $alkoxy\ C_{1-6}$ (C₁₋₆)
أو $alkoxy\ C_{1-6}$ أو $alkylthio\ C_{1-6}$ أو $alkenyl\ C_{2-6}$ أو $alkenyl\ C_{2-6}$ أو $cycloalkyl\ C_{3-10}$ (وهو
نفسه يستبدل اختياريًا بـ $alkyl\ C_{1-4}$ أو oxo) أو methylenedioxy أو
difluoromethylenedioxy أو phenyl أو phenyl أو $alkyl\ (C_{1-4})$ phenyl أو phenoxy أو
phenylthio أو $alkoxy\ (C_{1-4})$ phenyl أو heterocyclyl أو $alkoxy\ (C_{1-4})$ heterocyclyl أو
heterocyclyloxy أو $alkoxy\ (C_{1-4})$ heterocyclyl ؛ حيث أن أي phenyl أو حالات تشاطر
heterocyclyl المذكورة أعلاه مباشرة تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو
 $S(O)_q(C_{1-4}alkyl)$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4}alkyl)$ أو $S(O)_2N(C_{1-4}alkyl)$ و (مجموعات
alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶) أو
cyano أو $alkyl\ C_{1-4}$ أو $alkoxy\ C_{1-4}$ أو C(O)NH₂

أو C(O)NH(C₁₋₄alkyl) أو C(O)N(C₁₋₄alkyl) (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون
حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶) أو CO₂H أو CO₂(C₁₋₄alkyl) أو NHC(C₁₋₄alkyl) أو
NHS(O)₂(C₁₋₄alkyl) أو C(O) (C₁₋₄alkyl) أو CF₃ أو OCF₃ ؛ أو Z أو R² أو R^a سويًا مع
ذرة كربون حيث أن Z و R^a مربوطة لتشكيل حلقة ؛ بحيث أن p و q هي وبشكل منفصل صفر
أو ١ أو ٢؛

R^5 و R^6 و R^7 و R^8 و R^9 و R^{10} و R^{11} و R^{12} و R^{13} و R^{14} و R^{15} و R^{16} و R^{17} و R^{18} و R^{19} و R^{20} و R^{21} و

R^{22} هي وبشكل منفصل ، hydrogen أو alkyl C_{1-4} (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو

hydroxy أو cycloalkyl (C_{3-10}) أو $CH_2(C_{2-6} \text{ alkenyl})$ أو phenyl (يستبدل هو نفسه

اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $N(C_{1-4})$

$alkyl)_2$ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) ٥

أو $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$

(مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) أو

CH_2H أو $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)(C_{1-4})$

alkyl) أو CF_3 أو OCF_3 أو heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen أو الـ

hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (مجموعات alkyl هذه ١٠

ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) أو $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$

$S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن

تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) أو cyano أو $C_{1-4} \text{ alkyl}$ أو $C_{1-4} \text{ alkoxy}$

أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ و $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن

تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو ١٥

$NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو CF_3 أو OCF_3 ؛

وبشكل بديل ومنفصلة عن بعضها يمكن لـ NR^5R^6 و NR^7R^8 و $NR^{12}R^{13}$ و $NR^{14}R^{15}$ و

$NR^{18}R^{19}$ أن تتشكل من حلقة heterocyclic من ٤ - ٧ أعضاء و azetidine أو pyrrolidine

أو piperidine أو azepine أو morpholine أو piperazine ، يمكن ان يستبدل الثاني

اختياريًا بـ $alkyl C_{1-4}$ على nitrogen الضعيف؛ R^4 أو R^{17} أو R^{23} هي وبشكل منفصل C_{1-4} ٢٠

alkyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو $C_{3-10} \text{ cycloalkyl}$) أو $CH_2(C_{2-6})$

phenyl أو alkenyl) (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH₂ أو NH(C₁₋₄ alkyl) أو N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH₂ أو S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl) و S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو cyano أو (C₁₋₄ alkyl) أو C₁₋₄ alkoxy أو C(O)NH₂ أو C(O)NH(C₁₋₄ alkyl) أو C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو CO₂H أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو NHC(O)(C₁₋₄ alkyl) أو alkyl أو NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو CF₃ أو OCF₃ أو heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH₂ أو NH(C₁₋₄ alkyl) أو N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH أو S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو cyano أو C₁₋₄ alkyl أو C₁₋₄ alkoxy أو S(O)NH₂ أو C(O)NH(C₁₋₄ alkyl) أو C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو CO₂H أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو NHC(O)(C₁₋₄ alkyl) أو NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو alkyl أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو CF₃ أو OCF₃ ؛

R³ هو hydrogen أو alkyl C₁₋₆ أو benzyl ؛ أو N-OXIDE منه أو ملحه المقبول صيدلانيًا أو

مذيبه.

مركبات معينة من الاختراع الحالي يمكن أن توجد في أشكال تجازئية مختلفة (مثل enantiomers و diastereomers والمركبات التجازئية الهندسية أو tautomers). الاختراع الحديث يغطي كل هذه المركبات التجازئية والخلطات منه بكل النسب.

الأملاح المناسبة تحتوي حمض بالاضافة الى الأملاح مثل :

hydrochloride, dihydrochloride, hydrobromide, phosphate, sulfate, acetate, diacetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulfonate orp-toluenesulfonate.

يمكن لمركبات الاختراع الحالي أن توجد على شكل solvates (مثل hydrates) والاختراع الحالي يوفر كل هذه solvates .

halogen يتضمن fluorine, chlorine, bromine and iodine. Halogen هو ، على سبيل المثال ، fluorine أو chlorine .

مجموعات وحالات تشاطر alkyl هي سلاسل مستقيمة أو متفرعة تتشكل من على سبيل المثال ١ - ٦ (مثل ١-٤) ذرات كربون . من الامثلة على مجموعات :

alkyl methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl or tert-butyl .

١٥ alkyl يستبدل اختياريا بالـ halogen أو haloalkyl متشكلا من جزء alkyl وواحد أو أكثر (على سبيل المثال ١-٦) من نفس ذرات halogen المختلفة. alkyl يستبدل اختياريا بالـ halogen أو haloalkyl هي على سبيل المثال CF_3 .

مجموعات alkenyl و alkynyl تتشكل من على سبيل المثال ٢-٦ (مثل ٢-٤) ذرات كربون.
من الامثلة على مجموعات alkenyl phenyl و allyl ؛ وعلى سبيل المثال على مجموعات
alkynyl ، propargyl .

aryl يتضمن phenyl و naphthyl و في احد مجسمات الاختراع على سبيل المثال phenyl .

٥ في احد التجسيديات مجموعات cycloalkyl تحتوي ٣-١٠ (مثل ٣-٨ على سبيل المثال ٣-٦)
ذرات كربون mono-, bi or tricyclic . cycloalkyl هو على سبيل المثال cyclopropyl أو
cyclopentyl أو cyclohexyl أو norbornyl أو camphoryl . حلقة cycloalkyl تدمج اختياريًا
الى حلقة benzene ، (مشكلة على سبيل المثال bicyclo [4. 2. 0] octa-1, 3, 5-trienyl أو نظام
حلقة indanyl) . وفي مجسم متقدم cycloalkyl هو احادي الخلية monocyclic .

١٠ Heterocyclyl هو حلقة من ٥ أو ٦ أعضاء ويكون عطري أو غير عطري، تدمج اختياريًا الى
سلسلة اخرى أو أكثر ، مشكلة على الأقل من ذرة heteroatom واحدة منتقاة من المجموعة
متشكلة من Heterocyclyl أو oxygen أو sulfur ؛ أو N-oxide منه، أو S-oxide أو S-dioxide
منه. heterocyclyl هو على سبيل المثال furyl أو thienyl (معروف أيضا thiophenyl) أو
pyrrolyl أو :

١٥ 2,5-dihydropyrrolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, piperidinyl,
morpholinyl, pyridinyl, dihydropyridinyl

(على سبيل المثال في تشاطر 6-oxo-1, 6-dihydro-pyridinyl) أو pyrimidinyl أو indolyl أو
2,3-dihydroindolyl [ب] furyl (معروف أيضا benzfuryl) أو benz [b] thienyl (معروف أيضا

(benzthienyl or benzthiophenyl) أو 2,3-dihydrobenz [b] thienyl (على سبيل المثال في تشاطر al-dioxo-2, 3-dihydrobenz [b] thienyl) أو

indazolyl, benzimidazolyl, benztriazolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl (على سبيل المثال في تشاطر :

- (dihydro-1H-2, 1-benzothiazinyl) أو 1,2,3 benzothiadiazolyl أو imidazopyridinyl (مثل 1,2,3-benzoxadiazolyl, أو thieno[3,2-b]pyridine-6-yl أو imidazo[1,2a]pridonyl أو benzo[1,2,3]thiadiazolyl أو 2,1,3-benzothiadiazolyl أو benzofurazan معروف أيضا بالـ 2,1,3-benzoxadiazolyl أو quinoxaliny (2,1,3-benzoxadiazolyl أو dihydro - 1 - benzopyryliumyl (على سبيل المثال في تشاطر coumarinyl أو chromonyl) أو 3,4- dihydro-1H-2, 1-benzothiazinyl (على سبيل المثال في تشاطر 2-dioxo-3,4-dihydro-1H-2,1- benzothiazinyl أو pyrazolopyridine (على 10 سبيل المثال 1h-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl) أو purine (على سبيل المثال في تشاطر 3,7- dihydroisoquinolinyl أو isoquinolinyl أو quinolinyl ، (dihydro-purin-2,6-dione-8-yl (على سبيل المثال في تشاطر 2h-isoquinolin-1one-yl) أو naphthyridinyl (على سبيل المثال [1,6] naphthyridinyl أو [1,8] naphthyridinyl) أو dihydro [1,8] naphthyridinyl (على 15 سبيل المثال في تشاطر 1H-[1,8] naphthyridin-4-one) أو benzothiazinyl

أو dihydrobenzothiazinyl (على سبيل المثال في تشاطر 4H-benzo[1,4]thiazin-3-one-yl) أو benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-2-yl (معروف أيضا dibenzothiophenyl) أو D-oxide أو N-oxide أو S-dioxide أو N-oxide.

الـ N-oxide لمركب من الصيغة البنائية (I) هو على سبيل المثال مركب :

1 - oxy-[1,4']bipiperidiny-1'-yl

من ناحية محدده يوفر الاختراع مركبا من الصيغة البنائية (I) بحيث أن R^a و R^b هما وبشكل منفصل hydrogen أو alkyl C_{1-4} أو R^a مشكلا جزء من حلقة كما هو موضح دناه؛ R^c هو hydroxy أو hydrogen ؛ X هو CO_2 أو $C(O)$ أو O أو S أو $S(O)$ أو $S(O)_2$ أو NR^3 ؛ Z هو $(CH_2)_n$ ؛ n هو ١ أو ٢؛ R^1 هو hydrogen أو alkyl C_{1-4} أو aryl أو heterocyclyl ؛ R^2 هو aryl أو Heterocyclyl ؛ حيث أن - ما لم يصرح بغير ذلك - حالات تشاطر aryl و heterocyclyl المذكورة سابقا تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو oxo أو $S(O)_pR^4$ أو $OC(O)NR^5R^6$ أو NR^7R^8 أو $NR^9C(O)R^{10}$ أو $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ أو $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ أو $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ أو $C(O)NR^{18}R^{19}$ أو $C(O)R^{20}$ أو CO_2R^{21} أو $NR^{22}CO_2R^{23}$ أو $C_{1-4}alkyl$ أو CF_3 أو alkoxyl C_{1-6} أو alkyl (C_{1-6}) أو alkoxyl C_{1-6} أو OCF_3 أو alkoxyl C_{1-6} أو alkoxyl (C_{1-6}) أو alkylthio C_{1-6} أو alkenyl C_{2-6} أو alkenyl C_{2-6} أو cycloalkyl C_{3-10} (يستبدل اختياريًا بالـ alkyl C_{1-4} أو oxo) أو methylenedioxy أو difluoromethylenedioxy أو phenyl أو phenyl alkyl (C_{1-4}) أو phenoxy أو phenylthio أو heterocyclyl أو alkoxyl C_{1-4} أو Heterocyclyl أو Heterocyclyl alkyl (C_{1-4}) أو heterocyclyl أو alkoxyl (C_{1-4}) Heterocyclyl ؛ حيث أن من حالات تشاطر phenyl أو heterocyclyl المذكورة أعلاه مباشرة تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو $S(O)_q(C_{1-4})$ أو alkyl أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} alkyl)_2$ (مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 أو R^6) أو $CO_2(C_{1-4})$ أو CO_2H أو $NHC(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو CF_3 أو

- OCF₃ ؛ أو Z و R² مع R^a مع ذرة الكربون حيث أن Z و R^a مرتبطة لتشكيل حلقة؛ p و q هي وبشكل منفصل ٠ و ١ أو ٢ ؛ R⁵ و R⁶ و R⁷ و R⁸ و R⁹ و R¹⁰ و R¹¹ و R¹² و R¹³ و R¹⁴ و R¹⁵ و R¹⁶ و R¹⁸ و R¹⁹ و R²⁰ و R²¹ و R²² هي وبشكل منفصل hydrogen أو alkyl C₁₋₆ (يستبدل اختياريًا بالـhalogen أو hydroxy أو C₃₋₁₀ cycloalkyl) أو CH₂(C₂₋₆ alkenyl) أو phenyl (يستبدل اختياريًا بالـhalogen أو hydroxy أو nitro أو NH₂ أو NH(C₁₋₄ alkyl) أو N(C₁₋₄ alkyl) أو مجموعات S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH₂ أو S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶ أو CO₂H أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو NHC(O)(C₁₋₄ alkyl) أو NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو C(O)(C₁₋₄ alkyl) أو CF₃ أو OCF₃ Heterocyclyl (يستبدل اختياريًا بالـhalogen أو hydroxy أو nitro أو NH₂ أو NH(C₁₋₄ alkyl) أو N(C₁₋₄ alkyl)₂ أو S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH₂ أو S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl) أو alkyl) أو S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl) (مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶ أو CO₂H أو CO₂(C₁₋₄ alkyl) أو NHC(O)(C₁₋₄ alkyl) أو NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو C(O)(C₁₋₄ alkyl) أو CF₃ أو OCF₃ ؛ أو بشكل بديل NR⁵R⁶ أو NR⁷R⁸ أو NR¹²R¹³ أو NR¹⁴R¹⁵ أو NR¹⁸R¹⁹ ممكن أن تشكل وبشكل منفصل حلقة heterocyclic تتكون من ٤-٧ أعضاء و azetidine أو pyrrolidine أو piperidine أو azepine أو morpholine أو piperazine ، ويستبدل الأخير اختياريًا بـ C₁₋₄ alkyl في nitrogen الضعيف؛ R⁴ و R¹⁷ و R²³ هي بشكل منفصل C₁₋₆ alkyl (تستبدل اختياريًا بالـhalogen أو hydroxy أو C₃₋₁₀ cycloalkyl) ، NH₂(C₂₋₆ alkenyl) ، phenyl (يستبدل اختياريًا بالـhalogen أو hydroxy أو nitro أو NH₂ أو
- NH(C₁₋₄ alkyl) أو N(C₁₋₄ alkyl)₂ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R⁵ و R⁶) أو S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) أو S(O)₂NH₂ أو S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl)

أو $S(O)_2N(C_{1-4} alkyl)_2$ (ومجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو cyano أو $C_{1-4} alkyl$ أو $C_{1-4} alkoxy$ أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)N(C_{1-4} alkyl)_2$ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $NHC(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو $alkyl$ أو $HS(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو CF_3 أو OCF_3 (أو Heterocyclyl) (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $N(C_{1-4} alkyl)_2$ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو $S(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} alkyl)$

أو $S(O)_2N(C_{1-4} alkyl)_2$ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو cyano أو $C_{1-4} alkyl$ أو $C_{1-4} alkoxy$ أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)N(C_{1-4} alkyl)_2$ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $NHC(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو $alkyl$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو CF_3 أو OCF_3 (أو hydrogen أو R^3 benzyl أو $C_{1-6} alkyl$ ؛ أو N-oxide منه أو أملاحه المقبولة صيدلانياً أو مذيبه.

١٥ من ناحية أخرى يوفر الاختراع مركبا من الصيغة البنائية (I) بحيث أن X هو O.

من جانب آخر للاختراع فان حالات تشاطر aryl السابق (على سبيل المثال phenyl) أو heterocyclyl لـ R^1 و R^2 تستبدل اختياريًا وبشكل منفصل بـ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو oxo أو $S(O)_pR^4$ أو $OC(O)NR^5R^6$ أو NR^7R^8 أو $NR^9C(O)R^{10}$ أو $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ أو $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ أو $S(O)_2R^{17}$ أو NR^{16} أو $C(O)NR^{18}R^{19}$ أو $C(O)R^{20}$ أو CO_2R^{21} أو $NR^{22}CO_2R^{23}$ أو $C_{1-6} alkyl$ أو CF_3 أو $C_{1-6} alkoxy$ (أو $C_{1-6} alkyl$) أو $alkoxy$

C_{1-6} أو OCF_3 ؛ P هي ٠ أو ١ أو ٢ ؛ R^5 و R^6 و R^7 و R^8 و R^9 و R^{10} و R^{11} و R^{12} و R^{13} و R^{14} و R^{15} و R^{16} و R^{17} و R^{18} و R^{19} و R^{20} و R^{21} و R^{22} هي وبشكل منفصل ، hydrogen أو C_{1-6} alkyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو phenyl (تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ أو cyano أو (C_{1-4}) alkoxy و (C_{1-4}) alkyl أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو CF_3 أو OCF_3 ؛ R^4 أو R^{17} أو R^{23} هي بشكل منفصل C_{1-6} alkyl (تستبدل اختياريًا بالـ halogen أو phenyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $N(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $alkyl)_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ أو cyano أو C_{1-4} alkyl أو C_{1-4} alkoxy أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو CF_3 أو OCF_3).

عندما تكون Z و R^2 و R^a مع ذرة الكربون حيث تكون Z و R^a مرتبطة لتكون حلقة ،

١٥ تكون الحلقة على سبيل المثال حلقة 2, 3-dihydro-1H-inden-2-yl.

وفي وجه اضافي آخر R^1 هو phenyl يستبدل اختياريًا (يستبدل بشكل منفصل على سبيل المثال احاديا أو ثنائيا) بالـ halogen (على سبيل المثال chlorine أو fluorine) أو cyano أو alkyl C_{1-4} (على سبيل المثال methyl) أو C_{1-4} alkoxy (على سبيل المثال methoxy).

ولم يزل في جانب اضافي آخر R^1 هو phenyl يستبدل اختياريا (بشكل منفصل على سبيل المثال يستبدل احاديا أو ثنائيا) بالـ halogen (على سبيل المثال chlorine أو fluorine) أو cyano أو C_{1-4} alkyl (على سبيل المثال methyl) أو C_{1-4} alkoxy (على سبيل المثال methoxy).

ومن ناحية أخرى R^1 هو phenyl يستبدل اختياريا (على سبيل المثال بواحد أو اثنان أو ثلاثة من نفس النوع أو مختلفة) بـ fluorine أو chlorine أو cyano أو C_{1-4} alkyl (على سبيل المثال methyl) أو C_{1-4} alkoxy (على سبيل المثال methoxy).

وفي وجه اضافي آخر R^1 هو phenyl يستبدل اختياريا (على سبيل المثال بواحد أو اثنان أو ثلاثة من نفس النوع أو مختلفة) بـ fluorine أو chlorine أو C_{1-4} alkyl (على سبيل المثال methyl) أو C_{1-4} alkoxy (على سبيل المثال methoxy).

وفي وجه إضافي آخر R^1 هو phenyl يستبدل اختياريا وبشكل منفصل بديل أو اثنان أو ثلاثة (على سبيل المثال اثنان أو ثلاثة) مختارة من: fluorine و chlorine و cyano و methyl.

ومن جانب آخر R^1 هو phenyl يستبدل اختياريا وبشكل منفصل بديل أو اثنان أو ثلاثة (على سبيل المثال اثنان أو ثلاثة) مختارة من: fluorine و chlorine و methyl.

على سبيل المثال R^1 هو :

3,4-dichlorophenyl, 2,4-dichloro-3-methylphenyl, 3,4-dichloro-2-methylphenyl, 2,4-dichlorophenyl, 4-chloro-2-methylphenyl or 4-fluorophenyl

ومن ناحية أخرى للاختراع R^a هو hydrogen .

ومن جانب آخر للاختراع R^b هو hydrogen أو methyl. حتى الآن ومن ناحية أخرى R^b هو hydrogen .

ومن جهة أخرى للاختراع R^c هو hydrogen .

وفي ناحية أخرى للاختراع R^b هو hydrogen أو hydroxy أو C^{1-4} alkyl (مثل methyl) .

وفي جانب آخر Z هو CH_2 أو CH_2CH_2 أو $CHCH_3$ أو $CHOH$. ومن جهة أخرى Z هو CH_2 .

ومن ناحية أخرى R^2 هو phenyl أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو NR^7R^8 أو C_{1-4} alkyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen) أو alkoxy أو C_{1-4} (يستبدل اختياريًا بالـ halogen) أو $S(O)_p(C_{1-6} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_rCF_3$ أو $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ؛ p و r هي وبشكل منفصل ٠ أو ١ أو ٢؛ و R^7 و R^8 و R^{14} و R^{15} هي وبشكل منفصل

hydrogen أو C_{1-6} alkyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو cycloalkyl أو (C_{3-10}) أو $CH_2(C_{2-5} \text{ alkenyl})$ أو phenyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (و مجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (ومجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8). أو C_{1-6} alkyl أو C_{1-4} alkoxy أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (ومجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8) أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ أو CF_3 أو OCF_3 أو Heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2)

٢٠

$S(O)_2NH(C_{1-4})$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $N(C_{1-4} alkyl)_2$ أو $NH(C_{1-4} alkyl)$ $alkyl$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} alkyl)_2$ (ومجموعات $alkyl$ هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) أو $cyano$ أو $C_{1-6} alkyl$ أو $C_{1-4} alkoxy$ أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4} alkyl)$ $C(O)N(C_{1-4} alkyl)_2$ (ومجموعات $alkyl$ هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8) أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $NHC(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4} alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4} alkyl)$ أو CF_3 أو OCF_3 ؛ أو وبشكل بديل يمكن لـ NR^7R^8 أو $NR^{14}R^{15}$ أن تشكل وبشكل منفصل حلقة Heterocyclyl تتكون من ٤-٧ أعضاء و $azetidine$ أو $pyrrolidine$ أو $piperidine$ أو $azepine$ أو $morpholine$ أو $piperazine$ ، ويستبدل الأخير اختياريًا بـ $C_{1-4} alkyl$ في nitrogen البعيد.

١٠ ومن جهة أخرى للاختراع فإن R^2 هو $phenyl$ أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ $halogen$ (مثل $fluoro$ و $chloro$) أو $cyano$ أو $hydroxy$ أو $C_{1-4} alkyl$ (مثل $methyl$) أو $haloalkyl$ C_{1-4} (مثل CF_3) أو $C_{1-4} alkoxy$ (مثل $methoxy$).

وفي جانب آخر R^2 هو $phenyl$ أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ $halogen$ (مثل $fluoro$ و $chloro$) أو $cyano$ أو $hydroxy$ أو $C_{1-4} alkyl$ (مثل $methyl$) أو $haloalkyl$ C_{1-4} (مثل CF_3) أو $C_{1-4} alkoxy$ (مثل $methoxy$). ١٥

ومن ناحية أخرى R^2 هو $phenyl$ يستبدل اختياريًا بالـ $halogen$ (مثل $fluoro$ و $chloro$) أو $cyano$ أو $hydroxy$ أو $C_{1-4} alkyl$ (مثل $methyl$).

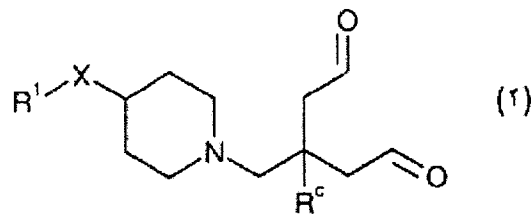
ومن جهة أخرى heterocyclyl هو $indolyl$ أو $imidazolyl$ أو $thienyl$ أو $pyridinyl$.

وفي جانب آخر فإن الاختراع الحالي يوفر مركبات من الصيغة البنائية (I) بحيث أن: R^c هو hydrogen ؛ X هو O ؛ Z هو CH_2 ؛ R^1 هو phenyl يستبدل اختياريًا بالـ halogen (على سبيل المثال ذرة واحدة أو ذرتين من chlorine) أو C_{1-4} alkyl (مثل methyl) ؛ R^2 هو phenyl أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ halogen (مثل fluoro و chloro) أو C_{1-4} alkyl (مثل methyl) أو haloalkyl C_{1-4} (مثل CF_3) أو C_{1-4} alkoxy (مثل methoxy) ؛ R^b هو hydrogen ؛ و heterocyclyl هو indolyl أو imidazolyl أو thienyl أو pyridinyl . R^a هو hydrogen .

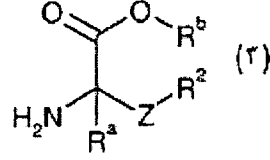
ومن ناحية أخرى فإن الاختراع الحالي يوفر مركبات من الصيغة البنائية (I) بحيث أن: R^a و R^b كلاهما hydrogen ؛ R^b هو hydrogen أو C_{1-4} alkyl (مثل methyl أو ten-butyl) ؛ X هو O ؛ Z هو CH_2 أو CH_2CH_2 أو $CHCH_3$ أو CHOH ، R^1 هو phenyl يستبدل بالـ halogen (على سبيل المثال ذرة واحدة أو ذرتين من chlorine) أو cyano أو C_{1-4} alkyl (مثل methyl) أو phenyl ؛ R^2 هو phenyl أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ halogen (مثل fluoro و chloro) أو cyano أو hydroxy أو C_{1-4} alkyl (مثل methyl) أو haloalkyl C_{1-4} (مثل CF_3) أو C_{1-4} alkoxy (مثل methoxy) ؛ و heterocyclyl هو indolyl أو imidazolyl أو thienyl أو pyridinyl ؛ أو ملحه (مثل dihydrochloride) .

١٥ مركبات الاختراع الحالي يمكن أن تحضر كما هو موضح أدناه.

يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (I) بمفاعلة مركب من الصيغة البنائية (II):



مع مركب من الصيغة البنائية (III):



بوجود $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ أو $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ بمحلول مناسب (على سبيل المثال كحول دهني مثل methanol و ethanol) عند درجة حرارة مناسبة (على سبيل المثال في مدى ٠ - ٣٠ درجة مئوية). ٥

يمكن بدلا من ذلك تحضير مركب من الصيغة البنائية (I) (حيث أن R^b ليس hydrogen) من مفاعلة مركب من الصيغة البنائية (II) مع مركب من الصيغة البنائية (III) (حيث أن R^b ليس hydrogen) بوجود $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ و بوجود قاعدة مناسبة (مثل triethylamine) في محلول مناسب (مثل tetrahydrofuran) عند درجة حرارة مناسبة (على سبيل المثال في مدى ٠ - ٣٠ درجة مئوية). ١٥

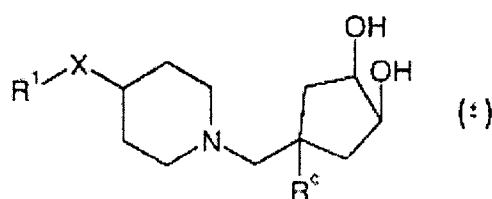
لمركب من الصيغة البنائية (I):

حيث أن R^b هو hydrogen ، المركب المذكور سابقا يمكن ان يحول الى مركب من الاختراع بحيث لا تكون R^b hydrogen بواسطة طريقة استرة esterification قياسية المعروفة جيدا في هذا المجال؛ و ١٥

حين لا تكون R^b hydrogen ، يمكن تحويل المركب المذكور سابقا الى مركب من الاختراع بحيث أن R^b هو hydrogen بواسطة طريقة تميؤ ester hydrolysis القياسية المعروفة جيدا في هذا المجال.

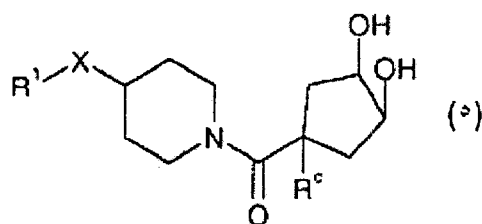
مثل هذه الطرق تكون موضحة في كتاب الطلاب الدراسي الكيمياء العضوية (مثل الكيمياء العضوية المتقدمة من تأليف J March الطبعة الخامسة، M B Smith and J March, Wiley، ٢٠٠١).

يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (II) بمفاعلة مركب من الصيغة البنائية (IV):



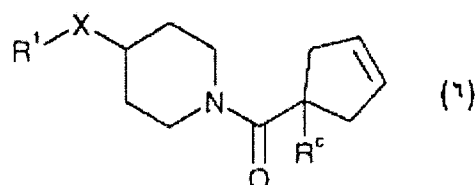
مع lead tetra-acetate بوجود sodium carbonate في dichloromethane .

١٠ يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (IV) بمفاعلة مركب من الصيغة البنائية (V):



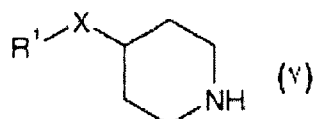
مع borane في tetrahydrofuran عند استرجاع بخار التفاعل.

يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (V) بأكسدة مركب من الصيغة البنائية (IV):

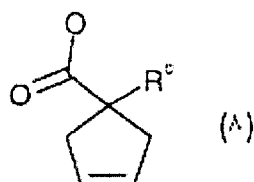


مع osmium tetroxide بوجود N-methyl morpholine N-Oxide (NMMO) في acetone مائي عند حرارة المحيط (على سبيل المثال ٠ - ٣٠ درجة مئوية).

يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (VI) بدمج مركب من الصيغة البنائية (VII):



مع مركب من الصيغة البنائية (VIII):



تحت ظروف تقليدية (مثل EDCI / HOBT / DMAP) في dichloromethane عند حرارة

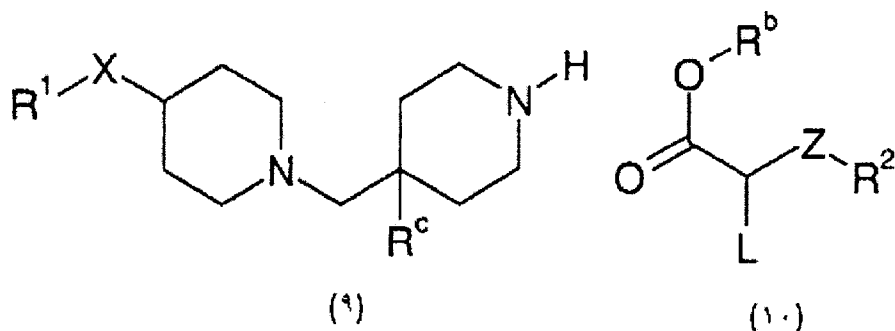
المحيط (على سبيل المثال ٠ - ٣٠ درجة مئوية).

وبشكل بديل يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (I) (بحيث R^a تمثل H) بمفاعلة مركب من

الصيغة البنائية (IX) مع مركب من الصيغة البنائية (X) حيث أن L هي مجموعة خارجة مناسبة

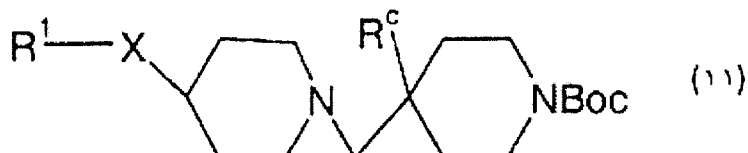
(على سبيل المثال bromide أو triflate أو methanesulfonate) في محلول مناسب (كمثال

(dichloromethane) عند درجة حرارة في مدى ٠ - ٣٠ درجة مئوية و بوجود قاعدة (مثل C_{1-4} amine alkyl ؛ على سبيل المثال triethylamine أو قاعدة Hunig's base).



يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (IX) بإزالة الحماية عن مركب من الصيغة البنائية

:(XI) °

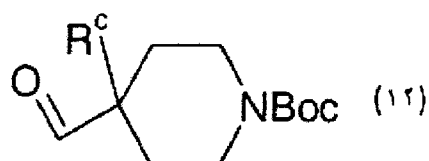


على سبيل المثال باستخدام trifluoroacetic acid في محلول مناسب (مثل dichloromethane)

أو باستخدام مصدر hydrogen chloride في محلول مناسب (مثل dioxane).

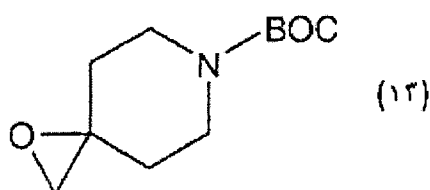
يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (XI) (بحيث R^c هو hydrogen) بمفاعلة مركب من

الصيغة البنائية (VII) مع مركب من الصيغة البنائية (XII):



بوجود $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ و acetic acid في محلول مناسب (مثل tetrahydrofuran أو dichloromethane).

يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (XI) (بحيث R^c هو hydroxy) بمفاعلة مركب من الصيغة البنائية (XI) مع مركب من الصيغة البنائية (XIII):



في محلول مناسب (مثل حمض دهني C_{1-6} على سبيل المثال ethanol) عند درجة حرارة الغرفة (٣٠ - ١٥ درجة مئوية ومثل ٣٠ - ١٥ درجة مئوية).

وبشكل بديل يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (I) (بحيث R^a تمثل H) بالتحليل المائي لمركب من الصيغة البنائية (XIV) (حيث أن Xc تمثل مساعد تراكبي من نوع معروف جيدا في هذا المجال (على سبيل المثال :

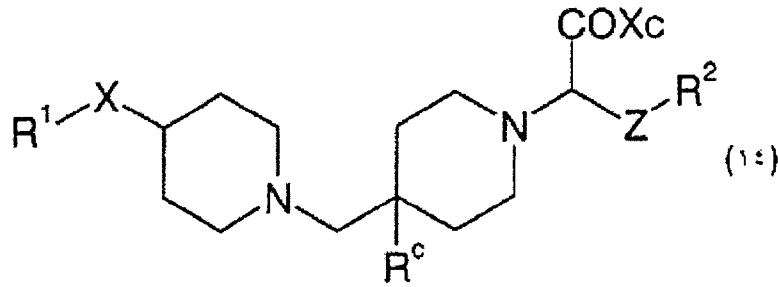
(4R,5S)-1, 5-dimethyl-4-phenylimidazolidin-2- one,(4R)-4- (phenylmethyl)-2-

oxazolidinone, (4S)-4- (phenylmethyl)-2-oxazolidinone or (3aR, 6S, 7aS) -hexahydro-8,

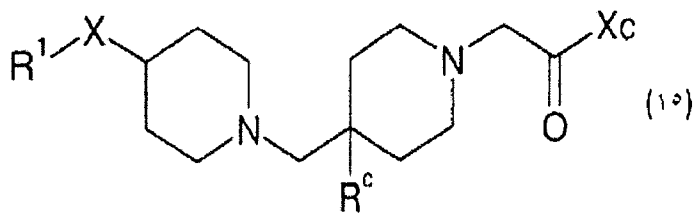
8-dimethyl-3H-3a, 6-methano-2,1-benzisothiazole 2, 2-dioxide),

وعلى سبيل المثال مع sodium hydroxide المائي في محلول مناسب (مثل كحول دهني ،

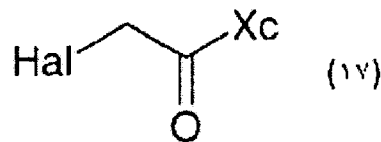
methanol) عند درجة حرارة بين ١٠ درجات مئوية ودرجة حرارة المحلول عند الارتداد والتي تكون نموذجيا ٤٥ درجة مئوية.



يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (XIV) بنزع البروتون من مركب من الصيغة البنائية (XV) على سبيل المثال مع lithium hexamethyl disilazide عند درجة حرارة بين -٧٠ و ٠ درجة مئوية يتبع بتفاعل مع مركب من الصيغة البنائية (XVI) عند درجة حرارة بين -٧٠ و ٠ درجة مئوية وتكون نموذجية عند -٢٠ درجة مئوية.



يمكن تحضير مركب من الصيغة البنائية (XV) (بحيث Rᶜ هو hydroxy) بمفاعلة مركب من الصيغة البنائية (IX) مع مركب من الصيغة البنائية (XVII) في محلول مناسب، على سبيل المثال tetrahydrofuran بوجود قاعدة، مثل sodium dicarbonate المائية في درجة الحرارة السائدة.



يمكن تحضير مركبات أخرى من الصيغة البنائية (I) باستخدام الوسائل الموضحة أعلاه و طرق موضحة في هذا المجال أو الأمثلة المذكورة أدناه.

يمكن تحضير المركبات من الصيغ (III) و (VII) و (VIII) و (XVII) باستخدام طرق مذكورة في هذا المجال. تحضير phenoxy piperidines المتعددة موضح في البراءة الدولية رقم ٠٠١/٧٧١٠.

في العمليات المذكورة أعلاه ممكن أن يكون مرغوبا أو ضروريا حماية مجموعة حمض أو مجموع hydroxy ومجموعات أخرى ذات قوة تفاعلية. مجموعات الحماية المناسبة وتفاصيل عمليات إضافة وإزالة هذه المجموعات يمكن أن توجد في " مجموعات الحماية في التركيبات العضوية" الطبعة الثالثة ١٩٩٩ من تأليف Greene and Wuts.

ومن ناحية أخرى يوفر الاختراع الحالي عمليات لتحضير مركبات من الصيغة البنائية (I).

المركبات من الصيغة البنائية (I) لها نشاط كمستحضرات دوائية، بالتحديد كمكيفات لنشاط مستقبلات chemokine (مثال CCR3) ويمكن ان تستخدم لعلاج التهابات المناعة الذاتية والأمراض المعدية وسريعة العدوى أو الأمراض المتصلة بالجهاز المناعي (من ضمنها رفض الأعضاء والأنسجة المزروعة ومرض نقص المناعة المكتسب (الايدز)).

من الأمثلة على هذه الحالات:

- (١) (الجهاز التنفسي respiratory tract) أمراض انسداد المسالك التنفسية obstructive diseases و تتضمن: مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) (مثل COPD الغيرمعكوس) ؛ الربو asthma على سبيل المثال الربو الشعبي bronchial و الربو المتأصل allergic و الربو العرضي intrinsic أو ربو الغبار extrinsic ، وبالتحديد الربو المزمن أو المتأصل على سبيل المثال الربو المتأخر late asthma أو التحسس المفرط في المجاري التنفسية -airways hyper-responsiveness ؛ الالتهاب الشعبي bronchitis مثل الالتهاب الشعبي الايوسيني

eosinophilic bronchitis التهاب الشعبى الحاد acute والالتهاب الشعبى التحسسي allergic
والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي المضرر atrophic rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي
المزمن chronic rhinitis متضمنا كاسيوزا التهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis caseosa
والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي المتضخم hypertrophic rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي
الأنفي القيحي rhinitis purulenta و التهاب الغشاء المخاطي الأنفي سيكا rhinitis sicca أو
التهاب الغشاء المخاطي الأنفي ميديكامينتوسا rhinitis medicamentosa و التهاب الغشاء
المخاطي الأنفي الغشائي membranous rhinitis من ضمنه الخناق croupous و الليفيني
fibrinous أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي الغشائي الزائف pseudomembranous rhinitis أو
التهاب الغشاء المخاطي الأنفي المشابه للسسل scrofulous rhinitis و التهاب الغشاء المخاطي
الأنفي الموسمي seasonal rhinitis ومن ضمنه نيرفوزا التهاب الغشاء المخاطي الأنفي (حمى
القش) rhinitis nervosa (hay fever) أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis المسبب
لانقباض الأوعية الدموية و السرکوما sarcoidosis و مرض رئة المزارع farmer's lung
والأمراض المرتبطة به، والبوليبيوسيس الأنفي nasal polyposis و مرض الرئة الليفية fibroid
lung والتهاب الرئة الخلالي الذاتي idiopathic interstitial pneumonia و النشاط المخفف
للسعال antitussive activity وعلاج السعال المزمن المصاحب لحالات التهاب المجاري التنفسية
أو السعال الناتج عن تحفيز علاجي له.

(٢) (العظام والمفاصل bone and joints) التهابات المفاصل arthrides متضمنا التهاب
المفاصل الروماتزمي rheumatic و التهاب المفاصل المعدي infectious و التهاب المفاصل
ذاتي المناعة autoimmune (مثل التهاب الفقرات المدمج و التهاب المفاصل الصدفي أو مرض
ريتر Reiter's disease) و Beget's disease و متلازمة Sjogren's أو التصلب المنتظم
الحدوث.

(٣) (الجلد والعيون skin and eyes) الصدفية psoriasis و التهاب سطح الجلد atopic dermatitis والتهاب الجلد الاتصالي contact dermatitis أو التهابات الجلد الإكزيماية eczematous dermitides و التهاب الجلد (السلان الدهني) و الحزاز الجلدي (بلانوس) ومرض فيمفيجوس phemphigus ومرض فيمفيجوس بولوس bullous phemphigus ومرض اببيديرموليسيس بولوسا epidermolysis bullosa والطفح الجلدي urticaria ومرض انجيوديرماس angiodermas ومرض فازكوليتيديس ايريثماس vasculitides erythemas ومرض الاصتباغ الايوسيني الجلدي cutaneous eosinophilias والتهاب العنبيّة uveitis والصلع الارياتي alopecia areata وقرحة القرنية corneal ulcer أو التهاب الملتحمة الربيعي vernal conjunctivitis.

١٠ (٤) (قناة النظام المعوي gastrointestinal tract) الأمراض الباطنية (النظام المعوي gastrointestinal tract) و التهاب المستقيم proctitis و التهاب الأمعاء الايوسيني eosinophilic gastro-enteritis والتهاب الخلايا الجلدية mastocytosis ووباء كرون Crohn's disease والقرحة القولونية ulcerative colitis وأمراض البطن الالتهابية irritable bowel disease والحساسيات المتعلقة بالأطعمة التي تؤثر على مناطق بعيدة عن الأمعاء (مثل الصداع النصفي والإكزيما eczema وغيرها).

(٥) (حالات رفض الترميم) الحادة والمزمنة بعد عمليات زرع الكلى والقلب والكبد والرئة lung والنخاع والجلد والقرنية والأمراض ذات الصلة.

(٦) (أنسجة أو أمراض أخرى) مرض الزهايمر Alzheimer's disease والتصلب العصيدي المتعدد multiple sclerosis وتصلب الشرايين atherosclerosis ومتلازمة الإيدز Acquired Immunodeficiency Syndrome AIDS واضطرابات الذؤبة (مثل حمى ذؤبة الدم lupus)

erythematosus أو الذئبة المنتظمة (systemic lupus) واحمرار الجلد erythematosus والتهاب الغدة الدرقية الهاشيموتي Hashimoto's thyroiditis والوبال العضلي myasthenia gravis ومرض السكر diabetes نوع او متلازمة الفشل الكلوي nephrotic syndrome ونقص الحَمَاضات eosinophilia fascitis ومتلازمة الاميونوغلوبولين المفرط hyper IgE syndrome والجذام leprosy (مثل الجذام الحبيبي leprous leprosy) وأمراض الفم ومتلازمة مرض سيزاري اللمفاوي ونقص الخلايا الخثرية الغامض أو اضطرابات الدورة الشهرية.

المركبات من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله، هي أيضاً مضادات H1 (ويمكن استخدامها في علاج الاضطرابات التحسسية) ويمكن أيضاً استخدامها للتحكم بإشارات أو أعراض ما يشار إليه عادة بالبرد (على سبيل المثال إشارات أو أعراض البرد الاعتيادي أو الانفلونزا أو المصاحبة للإصابات التنفسية الفيروسية الأخرى).

بناءً على ميزة إضافية للاختراع الحالي، توفرت طريقة لعلاج حالة المرض المتعلقة بـ Chemokines (على سبيل المثال حالة المرض المتعلقة بـ CCR3) عند كائن لبون - مثل الإنسان - يعاني أو معرض لحالة المرض المذكور أعلاه، والتي تشمل إعطاء كائن لبون في حاجة إلى هكذا علاج مقدار علاجي مؤثر من مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله.

بناءً على ميزة أخرى للاختراع الحالي، توفرت طريقة لعلاج مضاد H1 في كائن لبون - مثل الإنسان - يعاني أو معرض لحالة مرض متعلق بـ H1، والتي تشمل إعطاء كائن لبون في حاجة إلى هكذا علاج مقدار علاجي مؤثر من مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله.

بناءً على ميزة أخرى مختلفة للاختراع الحالي ، توفرت طريقة لعلاج إشارات أو أعراض ما يشار إليه عادة بالبرد في كائن لبون - مثل الإنسان - يعاني أو معرض لحالة المرض المذكور أعلاه ، والتي تشمل إعطاء كائن لبون في حاجة إلى هكذا علاج مقدار علاجي مؤثر من مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله.

٥ أيضاً يوفر الاختراع مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله لاستخدامه في المداواة.

ومن ناحية أخرى يوفر الاختراع استخدام مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله في صناعة عقار يستخدم في المداواة (على سبيل تغيير المثال نشاط مستقبلات Chemokines (مثل نشاط مستقبلات CCR3) و مضاد H1 أو علاج إشارات أو أعراض ما يشار إليه عادة بالبرد).

١٠ إضافة إلى ذلك يوفر الاختراع استخدام مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله صناعة عقار يستخدم في:

- (١) (الجهاز التنفسي) أمراض انسداد المسالك التنفسية و تتضمن: مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) (مثل COPD الغير معكوس) ؛ الربو asthma {على سبيل المثال الربو الشعبي bronchial و الربو المتأصل allergic و الربو العرضي أو ربو الغبار ، وبالتحديد الربو المزمن أو المتأصل (على سبيل المثال الربو المتأخر late asthma أو التحسس المفرط في المجاري التنفسية airways hyper-responsiveness)} ؛ التهاب الشعب bronchitis rhinitis {مثل التهاب الشعب الالتهابي eosinophilic bronchitis} التهاب الشعب الحاد acute rhinitis و التهاب الشعب التحسسي allergic rhinitis و التهاب الغشاء المخاطي الأنفي المزمن chronic rhinitis متضمناً كاسيوزا التهاب الغشاء

المخاطي الأنفي rhinitis caseosa والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي المتضخم hypertrophic rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي القيحي rhinitis purulenta و التهاب الغشاء المخاطي الأنفي سيكا sicca rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي ميديكامينتوسا rhinitis medicamentosa والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي الغشائي membranous rhinitis من ضمنه الخناق croupous والليفي fibrinous أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي الغشائي الزائف ٥ pseudomembranous rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي المشابه للسل scrofulous rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي الموسمي seasonal rhinitis ومن ضمنه نيرفوزا التهاب الغشاء المخاطي الأنفي (حمى القش) rhinitis nervosa (hay fever) أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis المسبب لانقباض الأوعية الدموية والسرکوما sarcoidosis ومرض رئة المزارع farmer's lung والأمراض المرتبطة به، والبوليبيوسيس الأنفي nasal polyposis ١٠ ومرض الرئة الليفية fibroid lung والتهاب الرئة الخلالي الذاتي idiopathic interstitial pneumonia والنشاط المخفف للسعال antitussive activity و علاج السعال المزمن المصاحب لحالات التهاب المجاري التنفسية أو السعال الناتج علاجيا.

(٢) (العظام والمفاصل) التهابات المفاصل arthrides متضمنا التهاب المفاصل الروماتزمي rheumatic والتهاب المفاصل المعدي infectious و التهاب المفاصل ذاتي المناعة autoimmune ١٥ مثل التهاب الفقرات المدمج و التهاب المفاصل الصدفي أو مرض ريتر (Reiter's disease) و Beget's disease و متلازمة Sjogren's أو التصلب الجسماني.

(٣) (الجلد والعيون skin and eyes) صدفية psoriasis و التهاب سطح الجلد atopic dermatitis و التهاب الجلد الاتصالي contact dermatitis أو التهابات الجلد الإكزيمائية ٢٠ eczmatous dermitides و التهاب الجلد (السلان الدهني) seborrhoetic dermatitis و الحزاز

الجلدي (بلانوس) lichen planus و مرض فيمفيجوس pemphigus و مرض فيمفيجوس بولوس bullous pemphigus ومرض ايبيديرموليسيس بولوسا epidermolysis bullosa و الطفح الجلدي urticaria و مرض انجيوديرماس angiodermas ومرض فازكوليتيديس ايريثماس vasculitides erythemas ومرض الاصتباغ الايوسيني الجلدي cutaneous eosinophilias والتهاب العنابية uveitis و الصلع الارياتي alopecia areata و قرحة القرنية corneal ulcer أو التهاب الملتحمة الربيعي vernal conjunctivitis .

(٤) (الجهاز المعوي gastrointestinal tract) الأمراض الباطنية Coeliac disease (الجهاز المعوي gastrointestinal tract) والتهاب المستقيم proctitis والتهاب الأمعاء الايوسيني eosinophilic gastro-enteritis والتهاب الخلايا الجلدية mastocytosis و وباء كرون Crohn's disease والقرحة القولونية ulcerative colitis وأمراض البطن الالتهابية irritable bowel disease والحساسيات المتعلقة بالأطعمة التي تؤثر على مناطق بعيدة عن الأمعاء (مثل الصداغ النصفي و الإكزيما eczema وغيرها).

(٥) (حالات رفض الترميم) الحادة والمزمنة بعد عمليات زرع الكلى والقلب والكبد والرئة lung والنخاع والجلد والقرنية والأمراض ذات الصلة.

(٦) (أنسجة أو أمراض أخرى) مرض الزهايمر Alzheimer's disease و التصلب العصيدي المتعدد multiple sclerosis وتصلب الشرايين atherosclerosis ومتلازمة الإيدز Acquired Immunodeficiency Syndrome AIDS واضطرابات الذئبة lupus disorders (مثل حمى ذئبة الدم lupus erythematosus أو الذئبة المنتظمة systemic lupus) واحمرار الجلد erythematosus والتهاب الغدة الدرقية الهاشيموتي Hashimoto's thyroiditis و الوبال العضلي myasthenia gravis و مرض السكر diabetes نوع ١ و متلازمة الفشل الكلوي nephrotic syndrome و

نقص الحِمَضَات eosinophilia fascitis ومتلازمة hyper IgE syndrome و الجذام leprosy (مثل الجذام الحبيبي lepromatous leprosy) وأمراض الفم peridental disease ومتلازمة مرض سيزاري اللمفاوي ونقص الخلايا الخثرية الغامض أو اضطرابات الدورة الشهرية في الثدييات مثل الإنسان.

٥ ومن جهة أخرى يوفر الاختراع استخدام مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله في علاج الربو asthma على سبيل المثال الربو الشعبي bronchial والربو المتأصل allergic rhinitis والربو العرضي أو ربو الغبار ، وبالتحديد الربو المزمن أو المتأصل على سبيل المثال الربو المتأخر late asthma أو التحسس المفرط في المجاري التنفسية airways hyper-responsiveness والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis (بما في ذلك الأنواع الحادة والحساسية والسطحية والمزمنة بجميع أشكالها).

ومن جهة أخرى إضافية فإن مركباً من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله يكون مفيداً في علاج الربو asthma .

أيضاً يوفر الاختراع استخدام مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله في صناعة عقار يستخدم في علاج الربو asthma على سبيل المثال الربو الشعبي bronchial والربو المتأصل allergic rhinitis والربو العرضي أو ربو الغبار، وبالتحديد الربو المزمن أو المتأصل (على سبيل المثال الربو المتأخر late asthma أو التحسس المفرط في المجاري التنفسية airways hyper-responsiveness والتهاب الشعبتي {متضمناً التهاب الشعبتي الحاد acute rhinitis والتهاب الشعبتي التحسسي allergic والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي المضمّر atrophic rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي المزمن chronic rhinitis مثل كاسيوزا التهاب الغشاء المخاطي الأنفي caseosa rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي المتضخم

hypertrophic rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي القحي purulenta rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis (ميديكامينتوسا) والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي الغشائي membranous rhinitis من ضمنه الخناق croupous والليفيني fibrinous أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي الغشائي الزائف pseudomembranous rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي المشابه للسل scrofulous rhinitis والتهاب الغشاء المخاطي الأنفي الموسمي seasonal rhinitis ومن ضمنه نيرفوزا التهاب الغشاء المخاطي الأنفي (حمى القش) rhinitis nervosa (hay fever) أو التهاب الغشاء المخاطي الأنفي rhinitis المسبب لانقباض الأوعية الدموية .

١٠ لكي نستخدم مركبا من الاختراع أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله لعلاج كائن لبون دوائيا - مثل الانسان - فان المكونات المذكورة أعلاه تشكل بشكل طبيعي بالاعتماد على الأوسائل الصيدلانية القياسية كتركيب صيدلاني، ومن ناحية أخرى فالاختراع الحالي يوفر تركيبه الصيدلاني يشمل مركبا من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله (مكون نشيط) وعامل مقبول صيدلانياً ومخفف أو ناقل.

١٥ ومن جانب إضافي آخر يوفر الاختراع عملية لتحضير التركيبة المذكورة أعلاه وتشمل خلط مكون نشيط مع عامل ومخفف أو ناقل. بالاعتماد على أسلوب الاستخدام سيضمّن التركيب الصيدلاني على سبيل المثال ٠,٠٥ - ٩٩ w % (نسبة للوزن) مثلاً ٠,٠٥ - ٨٠ w % و على سبيل المثال ٠,١٠ - ٧٠ w % مثلاً ٠,١٠ - ٥٠ w % م ، من مكون نشيط، جميع النسب الوزنية كانت بناءً على التركيبة الكلية.

٢٠ التراكيب الصيدلانية للاختراع يمكن أن تستخدم بطريقة قياسية لحالة المرض المرغوب علاجها على سبيل المثال الاستخدام الموضعي (على سبيل المثال للرئة أو للمجاري التنفسية أو للجلد) أو

الاستخدام الفمي أو الشرجي أو الوسائل الأخرى. لهذه الغايات يمكن صياغة مركبات هذا الاختراع بوسائل معروفة في هذا المجال. تكون تركيبة صيدلانية مناسبة من الاختراع هي المناسبة للاستخدام عن طريق الفم على شكل وحدة جرعة على سبيل المثال حبة أو كبسولة تحتوي ما بين ٠,١ ملجم إلى جرام واحد من المكون النشط.

٥ كل مريض يمكن أن يأخذ، على سبيل المثال جرعة من ٠,٠١ ملجم كجم^{-١} إلى ١٠٠ ملجم كجم^{-١} وعلى سبيل المثال في مدى ٠,١ ملجم كجم^{-١} إلى ٢٠ ملجم كجم^{-١} من المكون النشط المستخدم وعلى سبيل المثال ١ إلى ٤ مرات يوميا.

١٠ إضافة الى ذلك فإن الاختراع يتعلق بطرق علاجية مركبة، حيث أن مركبا من الصيغة البنائية (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو محلوله أو في الكائن ether منه قابل للتحلل المائي أو تركيبة صيدلانية أو صياغة تتشكل من مركب من الصيغة البنائية (I) تستخدم تزامنياً أو تعاقبيا أو كتحضير مركب مع عامل أو عوامل علاجية أخرى وذلك لعلاج حالة أو أكثر من الحالات المذكورة.

١٥ بالتحديد ولعلاج أمراض التهابات مثل (ولكن ليست محصورة عليها) التهاب المفاصل الروماتزمي rheumatic و التهاب المفاصل العظمي و الربو asthma و التهاب الغشاء المخاطي الأنفي التحسسي وأمراض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) و الصدفية psoriasis و أمراض التهاب المعى، إن مركبات الاختراع ممكن أن تُركب مع عوامل علاجية مثل:- عوامل مضادة للالتهاب الغير ستيرويدي (وسياتي ذكره لاحقا NSAIDs) متضمنا مثبطات التأكسد الحلقي COX-1/COX-2 الغير اختيارية سواء طبق نموذجا أو نظاميا (مثل :

٢٠ naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, piroxicam, diclofenac, propionic acids
asmefenamic acid, indomethacin, sulindac, ketoprofen and ibuprofen, fenamates

azapropazone, pyrazolones مثل aspirin (مثل phenylbutazone, salicylates) ؛ و مثبطات COX-2 الاختيارية (مثل meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib and etoricoxib)؛ والمواد المانحة لأكسيد الكربون المثبط للتأكسد الحلقي (CINODs)؛ و ستيرويدات الجلوكوز الغشائية glucocorticosteroids (سواء استخدمت عن طريق سطحي أو فموي أو عضلي أو وريديا أو عبر منافذ مفصلية بينية)؛ و

methotrexate, leflunomide ; hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin

أو مستحضرات تعطى خارج المعدة أو مستحضرات فيها ذهب يعطى عن طريق الفم؛ والمسكنات و diacerein والعلاجات البين مفصلية مثل مشتقات hyaluronic acid وملحقات التغذية مثل asglucosamine .

١٠ إضافة الى ذلك فان الاختراع الحالي يتعلق بدمج مركب من الاختراع مع cytokine أو مواد قادرة على الاندماجية أو مضادات أو وظائف cytokine function (من ضمنها عوامل تؤثر على مسارات اشارات cytokine مثل مكيفات نظام SOCS) من ضمنها الفا- ، وبيتا- ، وجاما- ، والمضاد الفيروسي- جاما وعامل نمو مشابه للانسولين من النوع I (IGF-1) و IL interleukin من ضمنها IL1 الى IL17 و مضادات أو مثبطات interleukin مثل anakinra ؛ ومثبطات عامل موت الورم الفا tumour necrosis factor alpha (TNF- α) مثل الاجسام المضادة المشكلة ١٥ لمضاد - TNF (على سبيل المثال infliximab; adalimumab و CDP-870) و مضادات مستقبلات TNF من ضمنها جزيئات غلوبولين المناعي immunoglobulin molecules (مثل اليتانيرسيبت etanercept) وعوامل قليلة الوزن الجزيئي مثل pentoxifylline.

إضافة ألي ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مكيفات وظيفة مستقبلات chemokines مثل مضادات CCR1 و CCR2 و CCR2A و CCR2B و CCR4 و CCR5 و ٢٠

CCR6 و CCR7 و CCR8 و CCR9 و CCR10 و CCR11 (لعائلة C-C)؛ و CXCR1 و CXCR2 و CXCR3 و CXCR4 و CXCR5 (العائلة C-X-C) و CX3CR1 (لعائلة C-X3-C).

اضافة الى ذلك فما زال الاختراع الحالي يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مثبطات البروتيازات المعدنية البين خلية (MMPs) على سبيل المثال thestromelysins و collagenases (له علاقة بتحول العظام الى collagenase) و collagenase ؛ وخاصة 1- collagenases - stromelysin و (MMP-1) 2- collagenases و (MMP-8) 3- collagenases و (MMP-13) 1 (MMP-3) 2- stromelysin و (MMP-10) 3- stromelysin و (MMP-11) و MMP-9 و MMP-12 من ضمنها عوامل مثل doxycycline.

اضافة الى ذلك فما زال الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مثبطات التخليق الحيوي aleukotriene أو : ١٠

5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonist such as; zileuton ; ABT- 761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N- (5-substituted)-thiophene-2- alkylsulfonamides ; 2,6-di-tert-butylphenolhydrazones ; methoxytetrahydropyrans such as Zeneca ZD-2138; the compound SB-210661; pyridinyl-substituted 2-cyanonaphthalene compounds such as L-739,010 ; 2- cyanoquinoline compounds ١٥

مثل L-746,530 ؛ و مركبات indole and quinoline مثل MK-591 و MK-886 و BAY x 1005.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مستقبلات مضادات leukotrienes (LT)B4 و LTC4 و LTD4 و LTE4. مختارة من المجموعة المتكونة من:

phenothiazin-3-Is مثل L-651,392 ومركبات amidino مثل CGS-25019c ؛ و benzoxalamines مثل benzenecarboximidamides ontazolast؛ مثل BIIL 284/260 ؛ ومركبات مثل :

zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast(MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), and BAY x 7195.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مثبطات :

phosphodiesterase (PDE) مثل methylxanthanines ومن ضمنها :

١٠ theophylline and aminophylline ؛ ومثبطات PDE ايزواينزيم الاختيارية ومن ضمنها مثبطات PDE4 ومثبطات PDE4D المتشاكل ومثبطات PDE5.

اضافة الى ذلك فما زال الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مضادات مستقبلات Histamine من النوع I مثل :

cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastine, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine, and mizolastine ١٥ المستخدم فمويا و سطحيا أو بطريق خارج الأمعاء.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مثبط دفع البروتون (مثل omeprazole) أو مضاد مستقبل Histamine 2 الوقائي المعدي.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مضادات مستقبلات Histamine من النوع 4.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عامل alpha-2/alpha-1 محاكي للودي مضيق للأوعية الدموية ومضاد لمستقبلات الادرينالين مثل :

propylhexedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, naphazoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, xylometazoline hydrochloride, tramazoline hydrochloride, and ethylnorepinephrine hydrochloride.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل anticholinergic من ضمنها مضادات المستقبل muscarinic (M1 و M2 و M3) مثل :

atropine, hyoscine, glycopyrrrolate, ipratropium bromide, tiotropium bromide, oxitropium bromide, pirenzepine, and telenzepine.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع مضاد مستقبل adrenoceptor - بيتا (من ضمنها مستقبلات بيتا من الانواع الفرعية ١ - ٤) مثل :

isoprenaline, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate, and pirbuterol من ضمنها زميره البصري اللا انطباقي.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع chromone مثل sodium cromoglycate and nedocromil sodium.

إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع الستيرويد القشري الجلوكوكورتيكويد glucocorticoid مثل :

asflunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate.

٥ إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل تكيف مستقبلات الهرمون النووي مثل PPARs.

إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع الغلوبولين المناعي Ig immunoglobulin (Ig) أو مستحضر Ig أو مضاد أو جسم مضاد مغير لوظيفة Ig مثل مضاد-IgE (على سبيل المثال omalizumab).

١٠ إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل أخرى تستخدم نموذجياً أو نظامياً مضادة للالتهابات من ضمنها thalidomide ومشتقاته والرئتين أو الأليز و dithranol و calcipotriol.

إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع أملاح aminosalicylates و sulfapyridine مثل sulfasalazine و sulfasalazine, mesalazine, balsalazide ؛ وعوامل التكيف المناعي مثل thiopurines ؛ و الستيرويدات القشرية corticosteroids مثل budesonide.

١٥ إضافة إلى ذلك فإن الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل مضادة للبكتيريا من ضمنها مشتقات :

penicillin derivatives, tetracyclines, macrolides, beta-lactams, fluoroquinolones, metronidazole, and inhaled aminoglycosides المستشقق والعوامل المضادة للفيروسات من ضمنها acyclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadine, protease inhibitors مثبطات البروتيز ؛ rimantadine; ribavirin; zanamavir and oseltamavir مثل indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir العكسي ٥ : لمركبات النيوكليوسايد nucleoside reverse transcriptase inhibitors مثل :

didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine مثبطات الاستساخ الجيني العكسي غير متعلقة بالنيوكليوسايد non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors مثل :
nevirapine, efavirenz.

١٠ اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع العوامل المتعلقة بالقلب والأوعية الدموية مثل سادات قناة الكالسيوم calcium channel blockers و سادات مستقبل الادرينالين - بيتا beta- adrenoceptor blockers و مضادات انزيم تحويل (ACE) antagonists و مضادات مستقبل 2-antagonists ؛ عوامل تخفيض lipid مثل statins و fibrates ؛ و مكيفات الشكل البنيوي لخلايا الدم مثل pentoxifylline ؛ و محلات الجلطة الدموية ؛ و مضادات التخثر ومن ضمنها مثبطات تكثر الصفائح الدموية. ١٥

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل CNS مثل السكنات (مثل sertraline) و العقاقير المضادة للشلل الرعاش (مثل deprenyl, L-dopa, ropinirole, MAOB مثبطات مثل selegine and rasagiline و مثبطات comP inhibitors و مثبطات A-2 و مثبطات dopamine reuptake و مضادات NMDA و منشطات nicotine

ومنشطات dopamine مثبطات مركب أكسيد النتريك العصبي (nitric oxide synthase) وعقاقير مضاد anti-Alzheimer's مثل :

donepezil, rivastigmine, tacrine, COX-2 inhibitors, propentofylline or metrifonate.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل لمعالجة الألم الحاد والمزمن، تتضمن مسكنات تؤثر مركزياً وموضعياً مثل نظائر opioid ومشتقاته و ٥ carbamazepine و phenytoin و أبخرة الصوديوم sodium valproate و amitryptiline و عوامل مسكنة أخرى و paracetamol و عوامل مضادة للالتهاب غير ستيرويدية non-steroidal anti-inflammatory agents.

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل عوامل مخدرة موضعية تستخدم سطحياً أو بوسائل أخرى (من ضمنها الاستنشاق) مثل lignocaine و نظائره. ١٠

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع عوامل مضادة للمسامية العظمية من ضمنها العوامل الهرمونية مثل asraloxifene و andbiphosphonates مثل alendronate .

اضافة الى ذلك فان الاختراع يتعلق بتركيب مركب من الاختراع مع (١) مثبطات tryptase ، (٢) مضادات عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF)؛ (٣) مثبطات انزيم تحويل interleukin ١٥ (ICE)، (٤) مثبطات (IMPDH)، (٥) مثبطات جزيء الالتصاق من ضمنها مضادات VLA-4، (٦) cathepsins ، (٧) مثبطات انزيم kinases من ضمنها - وليست مقصورة عليها - مضادات threonine kinases (مثل Btk و Itk و Jak3 امثلة MAP لمثبطات يمكن أن تتضمن :

Gefitinib, Imatinib mesylate) و Serine/ threonine kinases (من ضمنها ولكن غير مقصورة عليها مثبطات MAP kinases مثل p38 و JNK و kinases بروتين A و B و C و IKK) و kinases المتعلقة بتنظيم دورة حياة الخلية (مثل ولكن غير مقصورة عليها kinases المتعلقة cyclin)، (٨) مثبطات glucose-6 phosphate dehydrogenase، (٩) مضادات مستقبلات xanthine B₁- kinin و B₂، (١٠) عوامل مضادة للنقرس مثل xanthine، (١١) مثبطات xanthine oxidase مثل allopurinol، (١٢) عوامل uricosuric مثل حمض :

probenecid, sulfinpyrazone, and benzbromarone، (١٣) النشاط الافرازي لهرمون النمو، (١٤) عامل النمو التحولي (TGFβ)، (١٥) عامل النمو المتعلق بتكاثر الصفائح الدموية (PDGF)، (١٦) عامل النمو الخاص بالاليف الجنينية مثل عامل النمو الخاص بالاليف الجنينية الاساسي (bFGF)، (١٧) عامل تحفيز تجمع خلايا الدم البيضاء البلعمية (GM-CSF)، (١٨) مادة capsaicin، (١٩) مضادات مستقبلات NK₁ tachykinin و NK₂ مثل المجموعة المكونة من NKP-608C و SB-233412(talnetant) و D-4417، (٢٠) مثبطات elastase مثل المجموع المكونة من UT-77 و ZD-0892، (٢١) مثبطات انزيم التحويل TNF-الفا (TACE)، (٢٢) مثبطات تركيب nitric oxide المحفز (iNOS) أو (٢٣) جزيء مستقبل مناظر جاذب كيميائي ينقل على خلايا TH₂ مثل (مثل مضادات CRTH₂)، (٢٤) مثبطات P38، (٢٥) عوامل تعديل وظيفة مستقبلات خاصة (TLR) وعوامل تعديل نشاط المستقبلات البيورونية مثل P2X7، (٢٦) مثبطات تنشيط عوامل الانتساخ الجيني مثل NFκB و API و STATS.

يمكن أيضا استخدام مركبات الاختراع بالجمع مع عناصر علاجية موجودة لعلاج السرطان. العناصر المناسبة للاستخدام بالجمع تتضمن:

(١) عقاقير مضادة للنمو السريع للخلايا / مضادة للتورم ومركباتها، كالمستخدمة في علم الأورام الطبي مثل عوامل alkylating (على سبيل المثال cis-platin و carboplatin و cyclophosphamide و خردل nitrogen و melphalan و chlorambucil و busulphan و nitrosoureas)، مضادات عناصر الايض (على سبيل المثال مضادات الفوليت antimetabolites مثل fluoropyrimidines مثل : ٥

5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosin arabinoside, (hydroxyurea, gemcitabine and paclitaxel)، المضادات الحيوية المضادة للأورام (على سبيل المثال anthracyclines مثل doxorubicin, daunomycin, bleomycin, adriamycin، عوامل مضادة للانقسام الخلوي (على سبيل المثال vinca alkaloids مثل vincristine, vinblastine, vindesine، مثبطات الازمرة الطبيعية etoposide و epipodophyllotoxins مثل etoposide و amsacrine و topotecan و camptothecins)؛ ١٠

(٢) عوامل تثبيط النمو الخلوي مثل مضادات antioestrogens (على سبيل المثال tamoxifen و منظمات مستقبلات oestrogen (على سبيل المثال fulvestrant)، مضادات منشطات الذكورة (على سبيل المثال bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate)، مضادات LHRH ومواد اندماج LHRH (على سبيل المثال goserelin, leuprorelin and buserelin)، البروجيستيوجينات (على سبيل المثال megestrol acetate)، المثبطات العظرية (على سبيل المثال anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) و مثبطات من الانزيم المختزل - 5α مثل finasteride)؛ ٢٠

(٣) عوامل تثبط انتشار الخلايا السرطانية (على سبيل المثال مثبطات metalloproteinase مثل marimastat و مثبطات وظيفة مستقبل منشط (urokinase plasminogen)،

(٤) مثبطات وظيفة عامل النمو على سبيل المثال مثل هذه المثبطات تحتوي على الاجسام المضادة لعامل النمو و الاجسام المضادة لمستقبل عامل النمو (على سبيل المثال الجسم المضادة لمضاد trastuzumab anti-erb2 antibody و الجسم المضادة لمضاد theanti-erbbl antibody ٥
cetuximab [C225] و مضادات farnesyl transferase و مثبطات tyrosine kinase و مثبطات serine/threonine kinase، على سبيل المثال مثبطات عائلة عامل النمو البشري (خاص بالبشرة skin) (على سبيل المثال عائلة EGFR مضادات tyrosine kinase مثل :

N- (3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6- (3- morpholinopropoxy) quinazolin-4-amine
(gefitinib,AZD1839),N- (3-ethynylphenyl)-6, 7- bis (2-methoxyethoxy) quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N- (3- chloro-4-fluorophenyl)-7- (3- morpholinopropoxy) quinazolin-4-amine (CI 1033)), ١٠

على سبيل المثال مثبطات عائلة عامل النمو المتعلق بتكاثر الصفائح الدموية و على سبيل المثال مثبطات عائلة عامل نمو خلايا الكبد؛

(٥) عوامل مضادات النمو الليفية مثل تلك التي تثبط تأثير عامل نمو الغشاء الداخلي للأوعية ١٥
(على سبيل المثال الاجسام المضادة لمضادات عامل نمو خلايا البطانة الوعائية بيفاسيزوماب و مركبات مثل تلك التي كشف عنها في طلبات البراءات الدولية ارقام ٩٧/٢٢٥٩٦ و ٩٧/٣٠٠٣٥ و ٩٧/٣٢٨٥٦ و ٩٧/١٣٣٥٤) و مركبات تعمل بآليات اخرى (على سبيل المثال linomide و مثبطات وظيفة $\alpha v \beta 3$ integrin و angiostatin)؛

(٦) عوامل مدمرة للأوعية مثل combretastatin A4 ومركبات تم الكشف عنها في طلبات البراءات الدولية ارقام ٩٩/٠٢١٦٦ و ٠٠/٤٠٥٢٩ و ٠٠/٤١٦٦٩ و ٠١/٩٢٢٢٤ و ٠٢/٠٤٤٣٤ و ٠٢/٠٨٢١٣ .

(٧) علاجات مضادة للحس على سبيل المثال تلك الموجهة للأهداف الواردة أعلاه مثل ISIS 2503 و مضادات الحس anti-ras؛

(٨) طرق علاج الجين المورث من ضمنها على سبيل المثال طرق لاستبدال الجينات الشاذة مثل الجين الشاذ p53 أو الجين الشاذ BRCA1 و BRCA2 و GDEPT (العلاج الدوائي لانزيمات متأثرة بالجينات) و طرق مثل تلك التي تستخدم cytosine deaminase و thymidine kinase أو انزيم bacterial nitroreductase enzyme، وطرق لزيادة احتمال المريض للعلاج الكيميائي أو العلاج الاشعاعي مثل علاج بواسطة جين مقاومة الأدوية المتعددة،

(٩) طرق علاجية مناعية من ضمنها على سبيل لمثال طرق دخل - الجسم الحي و خارج - الجسم الحي لزيادة المناعة الجينية في خلايا ورم المريض مثل التحصن بالـ cytokines مثل interleukin ٢ و interleukin ٤؛ أو عامل تحفيز تجمع خلايا الدم البيضاء البلعية و طرق لتقليل طاقة خلايا T و طرق باستخدام خلايا مناعية محصنة مثل خلايا شجرية محصنة بالـ cytokine و طرق باستخدام خلايا ورم محصنة بالـ cytokine، خطوط وطرق باستخدام أجسام مضادة لمضادات جينية سطحية.

سيتم الآن توضيح الاختراع بالأمثلة غير الحصرية التالية ما لم يصرح بغير ذلك:

(١) عندما تُعطى بيانات ¹HNMR بين علامتي اقتباس ومن صيغة قيم دلتا لبروتونات وصفية اساسية و تكون بالأجزاء لكل مليون (ppm) نسبيا إلى tetramethylsilane (TMS)

كمقياس داخلي محدد عند ٣٠٠ MHz أو ٤٠٠ MHz باستخدام DMSO- perdeuterio أو $CDCl_3$ كالمذيب ما لم يصرح بغير ذلك؛ $D_6(CD_3SOCD_3)$

٢) تم عمل طيف الكتلة (MS) بطاقة الكترونية قدرها ٧٠ فولت في طور التأين الكيميائي (CI) باستخدام مسبار تعريض مباشر، حيث التأثير على التأين المشار إليه بواسطة عملية تصادم الكترون (EI) أو بواسطة عملية قذف ذرات سريع (FAB) حيث اعطيت قيم m/z ، بشكل عام تذكر فقط الايونات التي تشير إلى الكتلة الأم. وما لم يصرح بغير هذا فان ايون الكتلة الموجود بين علامتي الاقتباس هو ايون الكتلة الموجب - $(M+H)^+$ ؛

٣) تمت تسمية المركبات في العناوين والعناوين الفرعية للأمتلة والطرق باستخدام برنامج اسم الفهرس من تطور الكيمياء المتقدم Inc ، الإصدار ٦,٠٠.

١٠ (٤) ما لم يصرح بغير ذلك فانه قد تم توصيل الطور العكسي (HPLC) باستخدام عمود silica عكسي الطور "Symmetry", "NovaPak" or "Xerra" reverse phase.

٥) تم استخدام الشروط التالي لأجل HPLC التحليلي:

HPLC التحليلي عكسي الطور (HewlettPackard التسلسل ١١٠٠) باستخدام "تتاظر" الماء C8 عمود $3.5\mu m$ و عمود $4,6 * 50$ ملم باستخدام تدرجات ٠,١ %.

١٥ ammoniumacetate/acetonitrile عند ٢ mL/min مُعطى كنسبة مائية.

قياسي ٧٥ % إلى ٥ % على ٣ دقائق

سريع ٤٥ % إلى ٥ % على ٢,٥ دقائق

سريع متوسط ٦٥ % إلى ٥ % على ٢,٥ دقائق

بطيء ٩٥٪ إلى ٥٠٪ على ٢,٥ دقائق

بطيء جدا ١٠٠٪ إلى ٨٠٪ على ٣ دقائق

(٦) تم استخدام الاختصارات التالية:

HOPT	1-hydroxybenzotriazole
DMSO	dimethylsulfoxide
HPLC	استشراب (فصل كروماتوغرافي) سائل عالي الضغط
EDCI	1-ethyl-3- (3-dimethylaminopropyl) carbodi-imide hydrochloride
DMAP	N, N-dimethylaminopyridine
TFA	trifluoroacetic acid
Min	دقائق
h	ساعات

٥ الوصف التفصيلي

الوسيط ١ :

4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1, 2-cyclopentanediol

(أ) 1- (3-Cyclopenten-1-ylcarbonyl)-4- (3, 4-dichlorophenoxy) -piperidine :

تم اذابة (٣,٠٩ جم) من 3,4-Dichlorophenoxypiperidine في (٨٠ مل) dichloromethane .

١٠ ثم اضيفت (١,٧٧ جم) HOPT و (١,٤٥ جم) DMAP باستخدام محلول من (١,٤٥ جم)

3-cyclopentene-1-carboxylic acid في (٥ مل) dichloromethane. تم اضافة (٢,٤٥ جم)

EDCI ثم تم تحريك المحلول لمدة ٦٠ ساعة. تم اضافة (١٠٠ مل) من الماء وتم فصل

الاطوار. تم استخلاص الطور المائي بواسطة (٢*٤٠ مل) dichloromethane. تم جمع الاطوار العضوية وتجفيفه (MgSO₄) و تصفيته و تبخيره لاعطاء (٣,٤٠ جم) من مركب مناسب تم استخدامه بدون تنقية اخرى.

MS [M+H]⁺ (ES+) 340/342

¹HNMR $\delta_{(CDCl_3)}$ 4.47 – 4.53 (1H,m), 5.67 (2H,s), 7.33 (1H,d), 6.78 (1H,dd), 7.02 (1H,d), 3.62 – 3.84 (3H,m), 3.44 – 3.52 (1H,m), 3.33 (1H,d), 2.68 – 2.77 (2H,m), 2.54 – 2.64 (2H,m), 1.88 – 1.99 (2H,m), 1.73 – 1.86 (2H,m).

(ب) 4- [[4- (3, 4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl] carbonyl] -1, 2-cyclopentanediol

تم اذابة (١,٣٣ جم) من :

1-(3-Cyclopenten-1-ylcarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-piperidine (٣٠ مل) ١٠

acetone و (٢٠ مل) ماء. تم اضافة (١,١٢ جم) من N-methylmorpholine N-oxide يتبعها بمحلول osmium tetroxide (١ مل من ٢,٥% في 2-methylpropan- 2-ol) ثم تم تحريك المحلول لمدة ٦٠ ساعة. تم اضافة (٤٠ مل مشبعة) من من محلول مشتق sodiummetabisulfite المائي يتبعها (٥٠ مل) dichloromethane وتم فصل الاطوار. تم

١٥ غسل الطور العضوي بمحلول ammonium chloride و تجفيفه و تصفيته وتركيزه. تم تنقية الراسب بتنقية كروماتوغرافية بواسطة dichloromethane:

methanol (٢,٤١ ثم ٣,٣٧) لاعطاء المركب المناسب كخليط ازومرات :

(٠,٣١ جم) isomers اقل قطبية:

MS $[M+H]^+$ (ES+) 374/376

$^1\text{HNMR } \delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 1.79 – 1.98 (6H,m), 2.12 – 2.22 (2H,m), 3.23 (1H,tt), 3.49 – 3.56 (1H,m), 3.65 – 3.79 (3H,m), 3.93 (1H,d), 3.99 – 4.08 (3H,m), 4.53 (1H,tt), 6.77 (1H,dd), 7.02 (1H,d), 7.34 (1H,d).

٥ (٠,٧١ جم) isomers اكثر قطبية:

MS $[M+H]^+$ (ES+) 374/376

$^1\text{HNMR } \delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 1.73 – 1.86 (2H,m), 1.86 – 2.00 (4H,m), 2.07 – 2.16 (2H,m), 2.50 – 2.60 (2H,m), 3.39 (1H,tt), 3.42 – 3.48 (1H,m), 3.61 – 3.78 (3H,m), 4.53 (1H,tt), 4.22 – 4.27 (2H,m), 4.47 – 4.53 (1H,m), 6.77 (1H,dd), 7.01 (1H,d), 7.33 (1H,d).

١٠ (ج) 4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]mthyl]-1, 2-cyclopentanediol

تمت اذابة isomers الاكثر القطبية :

4-[[3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]carbonyl]-1, 2cyclopentanediol (٠,٧١ جم) في

محلول borane في (١٦ مل في محلول ام) tetrahydrofuran وتم تسخين الخليط الى الارتداد لمدة ساعة ونصف. تم تبخير المكونات المتطايرة وتم تحميل الراسب على خرطوشة

١٥ HPLC SCX في methanol و تنقيته بـ methanol ثم مع ٠,٧ م ammonia في methanol

لاعطاء مركب العنوان (٠,٧٣ جم) على هيئة زيت. MS $[M+H]^+$ (ES+) 360/362 (تدرج

قياسي ، فترة حجز ١,٣٣).

المعالجة المشابهة لللايزومر الثانوي:

٠,٣٠) 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1piperidinyl] carbonyl]-1, 2-cyclopentanediol

(جم) اعطت مركب العنوان (٠,٢٦ جم) على هيئة زيت.

MS [M+H]⁺ (ES+) 360/362 (تدرج قياسي ، فترة حجز ١,٣٣)

٥ تم تحضير المركبات التالية بطرق مناظرة ابتداء من piperidine phenoxy المناسب:

MS [M+H] ⁺ (ES+)	الاسم	الوسيط
٣٧٦/٣٧٤	4- [[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl] methyl]-1, 2-cyclopentanediol	٢
٣٧٦/٣٧٤	4- [[4- (3, 4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl] methyl]-1, 2-cyclopentanediol	٣

الوسيط ٤

4- (3, 4-Dichlorophenoxy)-1- (4-piperidinylmethyl)-piperidine

(أ) :

1,1-Dimethylethyl 4- [[4- (3, 4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-

١٠

piperidinecarboxylate

١٠ اذيب (3, 4-Dichlorophenoxy) piperidine 4- (١,٢٧ جم) في (٢٠ مل) tetrahydrofuran

وتم اضافة (٠,٥ مل) acetic acid و (١,٤٣ جم)

1, 1-Dimethylethyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-

piperidinecarboxylate

١٥

1, 1-Dimethylethyl 4-formyl - 1 piperidinecarboxylate الى المحلول. تم تحريك

خليط التفاعل عند حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم اضيف (١,٥٣ جم) من :

sodium triacetoxyborohydride وتم تحريك الخليط عند حرارة الخليط لمدة ليلة كاملة.

سكب خليط التفاعل في (٥٠ مل) محلول من sodium hydroxide ٢م واستخلص الناتج بالـ

ether. تم غسل ether بالماء الملحي ثم تم تجفيفه وتصفيته و تبخيره. تمت تنقية المعدن الخام

بواسطة تحليل كروماتوغرافي ومضي (يصفى بـ ٩٧٩ : ٢٠ : ١ : dichloromethane :

ammonia :methanol مائية) لاعطاء المركب المناسب (٢,١٥ جم).

MS 443/445 [M+H]⁺ (ES+)

¹HNMR $\delta_{(CDCl_3)}$ 1.06 (2H,ddd), 1.45 (9H,s), 1.61 – 1.82 (5H,m), 1.92 – 1.98 (2H,m),

2.16 – 2.27 (4H,m), 2.65 – 2.73 (4H,m), 4.08 (2H,d), 4.25 (1H,dq), 6.75 (1H,dd), 6.99

(1H,d), 7.30 (1H,d).

(ب) 4- (3, 4-Dichlorophenoxy)-1- (4-piperidinylmethyl)-piperidine

اضيفت (١,٠ جم) من :

1, 1-Dimethylethyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-

piperidinecarboxylate

الى خليط من ٢٠% TFA في (٢٠ مل) dichloromethane وتم تحريك الخليط عند حرارة

الغرفة لمدة ساعة واحدة. ازيل المذيب بالتبخير و اضيفت (٢٥ مل) من محلول sodium

hydroxide ٢م الى الراسب. استخلص الناتج بواسطة ethyl acetate. غسل الطور العضوي

بالماء الملحي ثم تم تجفيفه وتصفيته و تبخيره لاعطاء مركب العنوان (٠,٥ جم).

MS 343/345 [M+H]⁺ (ES+)

¹HNMR $\delta_{(CDCl_3)}$ 1.10 (2H,qd), 1.60 (1H,quintet), 1.73 – 1.83 (4H,m), 1.90 – 2.01

(2H,m), 2.16 – 2.26 (4H,m), 2.55 – 2.70 (4H,m), 3.09 (2H,d), 4.24 (1H,quintet), 6.75

(1H,dd), 6.99 (1H,d), 7.27 (1H,d).

تم تحضير الوسائط التالية من piperidine aryloxy أو

aryloxy piperidine arylmethylpiperidine مناسب:

الوسيط	الإسم	فترة الاحتجاز M+H (ظروف)	H^1 NMR
٥	4-[(4-Fluorophenyl)methyl]- (4H,1- (4-piperidinylmethyl)-piperidine	٢٩١ ١,٧٥ (قياسية)	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.32 (4H,m), 1.46 – 1.54 (1H,m), 1.55 – 1.62 (2H,m), 1.77 – 1.84 (1H,m), 1.85 – 1.93 (4H,m), 2.17 (2H,d), 2.51 (2H,d), 2.80 – 2.89 (4H,m), 3.23 – 3.26 (2H,m), 7.01 (2H,t), 7.16 (2H,dd).
٦	4-(4-Chloro-2methylphenoxy)-1-(4-piperidinylmethyl)-piperidine	323/325	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.08 – 1.21 (2H,m), 1.56 – 1.68 (1H,m), 1.73 – 1.82 (4H,m), 1.90 – 1.99 (2H,m), 2.16 – 2.31 (7H,m), 2.57 – 2.69 (4H,m), 3.12 (2H,d), 4.23 – 4.31 (1H,m), 6.74 (1H,d), 7.06 (1H,dd), 7.11 (1H,d).
٧	3-Chloro-4-[[1-(4-piperidinylmethyl)piperidinyl] oxy] - benzonitrile	334/336	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.66 – 1.94 (5H,m), 2.00 – 2.11 (2H,m), 2.26 (2H,d), 2.37 – 2.47 (2H,m), 2.58 – 2.77 (4H,m), 3.09 (2H,d), 3.30 (2H,s), 4.64 – 4.73 (1H,m), 7.27 (1H,d), 7.63 – 7.66 (1H,m), 7.80 (1H,d).
٨	3-Chloro-4-[[1-(4-piperidinylmethyl) -4-piperidinyl] oxy]- benzonitrile	334/336	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.21 – 1.32 (2H,m), 1.74 – 1.90 (5H,m), 1.99 – 2.10 (2H,m), 2.26 (2H,d), 2.31 – 2.40 (2H,m), 2.67 – 2.79 (4H,m), 3.11 – 3.21 (2H,m), 4.52 – 4.62 (1H,m), 7.05 (1H,dd), 7.21 (1H,d), 7.70 (1H,d).

(4S, 5R)-1-[[4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1- piperidinyl]acetyl-3,4-dimethyl-5-phenyl-2-imidazolidinone.

اضيف (١٨,٢٦ مل) 2,6-Lutidine الى مزيج معلق سبق تحريكه من :

٥ (4R,5S)-1, 5- dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one (٢٧,٣٣ جم) في (٣٠٠ مل) tetrahydrofuran لامائي عند حرارة صفر مئوية تحت nitrogen . اضيف (١١,٩٥ مل) من برومواسيتيل بروميد بعد خمس دقائق و تم تحريك الخليط لأكثر من ١٥ دقيقة. اضيف (٣٠٠ مل) من محلول sodium bicarbonate المائي المشبع وتبعه :

١٠ (4- (3, 4-dichlorophenoxy)-1- (4- piperidinylmethyl) piperidine (٤٤,٨٦ جم) و تم تحريك الخليط لمدة ٢٤ ساعة عند حرارة المحيط. اضيفت (٣٠٠ مل) من الماء واستخلص الخليط بواسطة (٣٠٠ مل) من t-butyl methyl ether. تم تجفيف المستخرجات العضوية بواسطة magnesium sulfate لامائية وتصفيتها وتبخيرها تحت ضغط مخفض. تم تعليق الراسب في (٣٠٠ مل) من t- butyl methyl ether و تحريكه لثلاثة لمدة ثلاثة ايام. تمت تصفية المادة الصلبة الناتجة وغسلها بواسطة (٣*٥٠ مل) من t- butyl methyl ether وتجفيفها تحت ضغط مخفض لاعطاء مركب العنوان (٤٥,٦٥ جم) على هيئة مادة صلبة. ١٥

MS (APCI) 573/575 [M+H]⁺

¹HNMR $\delta_{(DMSO)}$ 0.67 (3H,d), 1.02 (2H,qd), 1.37 – 1.45 (1H,m), 1.55 – 1.62 (2H,m), 1.85 – 2.63 (2H,m), 2.02 (1H,t), 2.10 (2H,d), 2.10 – 2.19 (3H,m), 2.58 – 2.63 (2H,m), 2.70 (3H,s), 2.78 (2H,d), 3.60 (1H,d), 3.78 (1H,d), 3.96 (1H,dt), 4.39 – 4.46 (1H,m),

5.28 (1H,d), 6.97 (1H,dd), 7.12 (2H,d), 7.23 (1H,d), 7.27 (1H,t), 7.35 (2H,t), 7.48

(1H,d),

تحتوي على مركب واحد مكافئ لـ (4R,5S)-1, 5-dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one

مثال ١

(α S)-Methyl 4-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α

٥

(phenylmethyl)-1-piperidineacetate

اذيب (٠,٣٠ جم) :

4-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1, 2-cyclopentanediol

في (٧ مل) dichloromethane واضيفت (٠,٢٨٢ جم) sodium carbonate . تم تبريد الخليط

المعلق الى حرارة صفر مئوية. اضيفت (٠,٣٨٩ جم) Lead tetraacetate بعد ٢٠ دقيقة. تم

١٠

تحريك الخليط لمدة ٤٠ دقيقة عند حرارة صفر مئوية.

تمت تصفية الخليط المعلق من خلال سدادة وبر قطنية في محلول من L- phenylalanine و

methyl ester و ملح hydrochloride (٠,١٧٣ جم) و triethylamine (٠,١٣ مل) و acetic

acid (٠,٠٦ مل) و sodium triacetoxymethylborohydride (٠,٣٧٦ جم) و tetrahydrofuran (١٢

مل). تم تحريك خليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند حرارة الغرفة و من ثم سكب في (٥٠ مل)

١٥

من محلول sodium bicarbonate مائي مشبع ومن ثم استخلص في (٥*٣ مل) ethyl acetate

و غسل في (٥٠ مل) من الماء الملحي و جفف (MgSO₄) وتمت تصفيته وتركيزه. تمت تنقية

الراسب بواسطة تنقية كروماتوغرافية عمودية مع ethyl acetate وتنقية اخرى بواسطة HPLS

(تدرج ammoniumacetate/acetonitrile ٤٠ : ٦٠ الى ٥ : ٩٥) لاعطاء مركب العنوان
(٠,٢٠٥ جم).

MS [M+H]⁺ (ES+) 519/521

تم تحضير الامثلة ٢-٣١ في الجدول ١ أدناه بطريقة المثال ١ باستخدام diol و المواد الأولية
aminoacid ester المناسبة. ٥

مثال ٣٢

(ocS) Methyl4-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperidinyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-
1-piperidineacetate

تم اضافة (٠,١٩٥ مل) trifluoromethanesulfonic anhydride لامائي الى محلول مبرد الى
حد كبير تم تحريكه سابقا من methyl- (R)-3-phenyl lactate (٠,١٩١ جم) و مناخل جزيئية ١٠
4Å (٠,٢٧ جم) محولة الى بأودر، في (٢ مل) dichloromethane . بعد ١٠ دقائق اضيف
(٠,٢٧ مل) 2,6-lutidine على شكل قطرات منتجا لون احمر قائم. تم تحريك الخليط لمدة ٤٠
دقيقة عند حرارة صفر مئوية. اضيف خليط من (٠,٢٨ جم) من :

4-[[4-[(4-fluorophenyl) methyl]-1-piperidinyl] methyl]piperidine و مناخل جزيئية 4Å
(٠,١ جم) في (١,٥ مل) dichloromethane . بعد دقيقتين اضيف (٠,٣٢٣ مل) triethylamine ١٥
و ترك التفاعل ليسخن الى درجة حرارة الغرفة لمدة ليلة كاملة. تم تخفيف خليط التفاعل
باستخدام ethyl acetate ومن ثم تمت تصفيته. تم تركيز المرشح في الفراغ وتصفيته بواسطة
تحليل كروماتوغرافي عمودي ومضي و تنقيته بواسطة ethyl acetate لينتج مادة صلبة
صفراء (٠,٥٣ جم).

مدة الحجز: ساعتين و ٣٧ دقيقة (قياسيا)

MS 453 [M+H]⁺ (ES+)

¹HNMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1.43 - 1.58 (2H,m), 1.70 - 1.89 (6H,m), 2.31 (1H,td), 2.42 (1H,td),
2.61 (2H,d), 2.80 - 3.03 (9H,m), 3.03-3.10 (1H,m), 3.43 - 3.50 (3H,m), 3.55 (3H,s),
7.01 (2H,ddd), 7.14 - 7.28 (7H,m).

٥

تم تحضير الامثلة ٣٣ - ٣٥ في الجدول ١ أدناه بطريقة المثال ٣٢ باستخدام الامينات المناسبة.

مثال ٣٦

(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-hydroxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetate

١٠

تم تبريد (١٢٠ مجم) من :

(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetate

في (٦ مل) dichloromethane الى حرارة - ٧٨ تحت nitrogen ، واضيف اليه محلول ام
من borontribromide في (٩ مل) dichloromethane على شكل قطرات وعندها تم تحريك
عند حرارة - ٨٧ مئوية الخليط لمدة ٣٠ دقيقة ومن ثم عند حرارة - ٥ مئوية لمدة ٣٠ دقيقة.
ثم نُقع خليط التفاعل بحذر في (٢٠ مل) methanol وترك ليسخن الى درجة حرارة الغرفة و
ازيلت المواد المتطايرة في الفراغ. تمت تنقية الراسب بواسطة الطور العكسي HPLC

١٥

باستخدام ٧٥:٢٥ الى ٥:٩٥ ammoniumacetate/acetonitrile ٠,١ % مائي لمدة ٦ دقائق و عمود تناظر. اعطت هذه العملية ٦٧ مجم من مركب العنوان على هيئة زيت.

Lc/ms: RT 1.77 (fast). m/z 521/523 (M+N).

مثال ٣٧

٥ (αS)-4-[[[(4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl)methyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid

تم تسخين :

Methyl4- [[4- (2, 4-dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl] methyl]-a-(phenylmethyl)-(α1S)-1-piperidineacetate

١٠ (مثال ١، ٠,٢٠٥ جم) و (٢٠ مل) ٦م hydrochloric acid و (٥ مل) 2-propanol، كلها سوية عند حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٢٤ ساعة ومن ثم تبريدها و تركيزها تحت ضغط مخفض. تمت تنقية الراسب بواسطة HPLC (تدرج ammoniumacetate/acetonitrile ٧٥:٢٥ الى ٥:٩٥) لاعطاء مركب العنوان (٠,١١٣ جم).

MS [M+H]⁺ (APCI+) 505/507.

١٥ ¹HNMR δ_(CD₃OD) 1.33 - 1.45 (2H,m), 1.71 - 1.82 (3H,m), 1.84 - 1.97 (4H,m), 2.28 (2H,d), 2.35 (3H,s), 2.37 - 2.47 (2H,m), 2.66 - 2.76 (2H,m), 2.87 (2H,q), 3.07 - 3.19 (2H,m), 3.40 (1H,d), 3.63 (1H,t), 4.35 - 4.44 (1H,m), 6.86 (1H,d), 7.09 - 7.27 (6H,m).

تم تحضير الامثلة ٣٨ - ٧٠ في الجدول ٢ أدناه بطريقة المثال ٣٧ باستخدام ester مناسب (انظر المثال ١ باستثناء مثال ٥٨ والذي تم تحضيره من :

methyl4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidiny]methyl]-α-(R)-[[[(1,1-dimethyl-ethyl) dimethylsilyl] oxy]phenylmethyl]-(oclS)-1-piperidineacetate

[¹HNMR δ_(CDCl₃) 0.24 (6H,s), 1.07 (9h,s), 1.35 – 1.47 (2H,m), 1.67 – 1.74 (1H,m), 1.88 – 2.06 (4H,m), 2.15 – 2.24 (2H,m), 2.38 – 2.49 (4H,m), 2.60 (1H,t), 2.70 (1H,t), 2.86 – 2.94 (2H,m), 3.12 (1H,d), 3.36 (1H,d), 3.64 (3H,s), 4.36 (1H,q), 4.44 – 4.51 (1H,m), 5.19 (1H,d), 6.99 (1H,dd), 7.23 (1H,d), 7.43 – 7.57 (6H,m)]

حيث تم تحضيره بطريقة مناظرة لتلك في المثال ١ من hydroxyaminoacid محمي).

مثال ٧١ ١٠

(αS)-4-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidiny]methyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid, dihydrochloride salt

تم تعليق من :

(αS)-4-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidiny]methyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid

١٥

(مثال ١٢، ٠,٠٦٢ جم) في (٥ مل) acetonitrile و اضيف محلول hydrogen chloride في (٤م، ٥مل) 1, 4-dioxan. تم تركيز المادة المعلقة تحت ضغط مخفض. ومن ثم كررت العملية لاعطاء مركب العنوان (٠,٠٤٨ جم).

MS $[M+H]^+$ (APCI+) 505/507.

$^1\text{HNMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 1.43 - 1.65 (2H,m), 1.98 - 2.11 (4H,m), 2.18 - 2.30 (3H,m), 2.41

(3H,s), 2.44 - 2.56 (4H,m), 2.99 - 3.13 (6H,m), 3.43 - 3.51 (1H,m), 3.56 - 3.61

(1H,m), 3.64 - 3.74 (1H,m), 4.83 - 4.91 (1H,m), 7.19 (1H,t), 7.27 (3H,d), 7.30 - 7.36

(2H,m), 7.42 (1H,d).

٥

تم تحضير الامثلة ٧٢ - ٧٨ من ester المناسب (انظر مثال ١ أو الجدول ١) باتباع طريقة المثال ٣٧ وإما ملح متبلور من خطوة التحليل المائي ومن ثم عزله بالتصفية أو الناتج بعد التحليل الكروماتوغرافي تم تحويله الى الملح تبعا للطريقة في المثال ٧١.

مثال ٧٩

(α 1S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidiny]methyl]- α -[(2- hydroxyphenyl)

methyl]-l-piperidineacetic acid

١٠

تم تحريك من :

(aS) Methyl4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidiny]methyl]- α -[(2-

hydroxyphenyl)methyl]-l-piperidineacetate

(مثال ٣٦، ٦٧ مجم) عند حرارة الغرفة تحت nitrogen . ثم اضيف الى هذا (٢٢ مجم)

١٥ محلول lithium hydroxide في (١ مل) ماء على شكل قطرات مع ابقاء الحرارة اقل من ٣٠

مئوية. تم تحريك الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة. تم ازالة المواد الطيارة في

الفراغ و تنقية الراسب بواسطة HPLC باستخدام تدرج من ٩٥٪ الى ٥ : ٩٥ :

ammoniumacetate/acetonitrile ٠,١ % مائي لاعطاء مركب العنوان كمادة صلبة
(٤٨,٠٠ مجم).

MS: 505/507 (M+H)

¹HNMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.37 (2H,m), 1.25 – 1.62 (1H,m), 1.70 – 1.83 (4H,m), 1.94 –
2.03 (2H,m), 2.23 (2H,d), 2.30 (2H,t), 2.42 (1H,t), 2.66 – 2.74 (2H,m), 2.86 (1H,dd),
2.98 – 3.09 (2H,m), 3.15 (2H,d), 3.22 (1h,t), 4.32 – 4.42 (1H,m), 6.42 (1H,m), 6.61
(1H,dd), 6.82 – 6.89 (2H,m), 7.04 (1H,d), 7.07 (1H,d), 7.36 (1H,d).

مثال ٨٠

(ocS)-4-[[4-(3, 4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl] methyl]-oC-(2-thienylmethyl)-1-
piperidineacetic acid

اذيب (٠,٢٠ جم) من :

4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1,2-cyclopentanediol في (١٠ مل)
dichloromethane واضيف (٠,٢١٢ جم) من sodium carbonate . تم تبريد المادة المعلقة
الى حرارة صفر مئوية. اضيفت (٠,٢٤٨ جم) من Lead tetraacetate بعد ٢٠ دقيقة. تم
تحريك الخليط لمدة ٤٠ دقيقة عند حرارة صفر مئوية.

MS [M+H]⁺ (ES+) 358/360

تمت تصفية المادة المعلقة من خلال سدادة وبر قطنية الى داخل محلول من :

acetic acid (٠,١ جم) و (X-amino- (a2S)-2-thiophenepropanoic acid (٠,٩٤ جم) في
(١٠ مل) ethanol . اضيف (٠,١٩٨ جم) sodium triacetoxymethylborohydride وتم تحريك خليط
التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند حرارة الغرفة. تم تبخير المذيب واعيدت اذابة الراسب في
acetonitrile و تمت تصفيته. وتمت تنقيته بواسطة HPLC (تدرجات من :

ammoniumacetate/acetonitrile ٩٥٪ الى ٥٠٪) لاعطاء مركب العنوان (٠,٠٤٨ جم) ٥

MS [M+H]⁺ (ES+) 495/497

¹HNMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1.18 – 1.34 (3H,m), 1.52 – 1.61 (1H,m), 1.71 – 1.81 (4H,m), 1.95 –
2.03 (2H,m), 2.21 – 2.25 (2H,m), 2.26 – 2.25 (4H,m), 2.66 – 2.74 (2H,m), 2.91 – 3.15
(4H,m), 4.34 – 4.41 (1H,m), 6.83 – 6.90 (3H,m), 7.08 (1H,d), 7.12 (1H,d), 7.37
(1H,d). ١٠

تم تحضير مثال ٨١ في جدول ٢ تبعا لطريقة مثال ٨٠ باستخدام amino acid مناسب.

مثال ٨٢

2- [4- [[4- (3, 4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl] methyl]-1-piperidinyl]-2, 3-dihydro-
1H-indene-2-carboxylic acid

انذيب (٠,٢٠ جم) من : ١٥

4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1, 2-cyclopentanediol (١٠ مل)

dichloromethane و اضيفت (٠,٢١٢ جم) من sodium carbonate . تم تبريد المادة المعلقة

الى درجة حرارة صفر مئوية. اضيفت (٠,٢٤٨ جم) من Lead tetraacetate بعد مضي ٢٠ دقيقة. تم تحريك الخليط لمدة ٤٠ دقيقة عند درجة حرارة صفر مئوية.

MS [M+H]⁺ (ES+) 358/360

تمت تصفية المادة المعلقة من خلال سداة وبر قطنية الى داخل محلول :

- ٥ 2- amino-2, 3-dihydro-1H-indene-2-carboxylic acid hydrochloride (٠,١١٧ جم) و hydrochloric acid (٠,١ جم) و triethylamine (٠,١ جم) و methanol (١٠ مل). اضيف Sodium cyanoborohydride (٠,٠٥٢ جم) وتم تحريك الخليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند حرارة الغرفة. تم تخفيف خليط التفاعل بثنائي sodium carbonate مشبع. تم استخراج الطور المائي بواسطة dichloromethane. وتم تجفيف الطور العضوي (MgSO₄) وتصفيته و تبخيره
- ١٠ واعيدت اذابة الراسب في acetonitrile ، تمت تنقيته باستخدام HPLC (تدرج من ٩٥٪ الى ٥٠٪ acetonitrile/ammoniumacetate). تبلور مركب العنوان من حالات تشاطر HPLC والتي جمعت لاغطاء ناتج نقي (٧ مجم).

MS [M+H]⁺ (ES+) 503/505

- ¹HNMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1.21 – 1.36 (5H,m), 1.55 – 1.62 (1H,m), 1.72 – 1.81 (2H,m), 1.94 – 2.05 (2H,m), 2.16 – 2.25 (2H,m), 2.25 – 2.40 (3H,m), 2.66 – 2.74 (2H,m), 2.90 – 3.03 (4H,m), 3.66 (1H,s), 3.76 (1H,s), 4.34 – 4.41 (1H,m), 6.88 (1H,dd), 7.01 – 7.12 (5H,m), 7.37 (1H,d).
- ١٥

مثال ٨٣

(aS)-4- [[4- (3, 4-Dichlorophenoxy)-1-piperidiny] methyl]-a- [(2- methylphenyl)
methyl]-1-piperidineacetic acid

اضيف محلول من lithium hexamethyldisilazide في tetrahydrofuran (١م، ١٣١ مل)

٥ على شكل قطرات بعد ٣٠ دقيقة على تحريك المادة المعلقة :

(4S, 5R)-1-[[4-[[4-(3, 4- dichlorophenoxy)-1-piperidiny] methyl]-1-piperidiny] acetyl]

-3, 4-dimethyl-5-phenyl-2- imidazolidinone

(١٣٠) tetrahydrofuran في 2-methylbenzyl bromide (١٦,٣ مل) لاميائي (١٣٠)

عند حرارة -٢٠ مئوية تحت nitrogen . بعد ٢٠ ساعة اخرى عند حرارة -٢٠ مئوية

١٠ اضيفت (٣٠٠ مل) من الماء وتم تسخين الخليط الى حرارة الغرفة ثم استخلص بواسطة:

tert-butyl methyl ether (٣٠٠ مل). تم تجفيف المستخلصات العضوية بواسطة

magnesium sulfate لامائية ثم تصفيته وتبخيره تحت ضغط مخفض. اعيدت اذابة الراسب

في (٨٠٠ مللتر) من tetrahydrofuran ثم اضيف (١٠٣ مل) من methanol و محلول من

(٣,٠١ جم) من lithium hydroxide monohydrate في (١٩٤ مل) من الماء. تم تحريك

١٥ الخليط عند حرارة ٥٠ مئوية لمدة ١٦ ساعة ثم اضيفت (٣,٠١ جم) اخرى من :

lithium hydroxide monohydrate. بعد اربع ساعات اخرى عند حرارة ٥٠ مئوية تم تبريد

الخليط الى حرارة الغرفة. اضيفت (٦٠٠ مل) من الماء و (٨٠٠ مل) من :

tert-butyl methyl ether و (٢٠٠ جم) ammoniumacetate. تم تحريك الخليط بشكل سريع

لمدة ٣ ايام ثم جمع الناتج بتصفية الخليط ثنائي الطور. تم غسل المادة الصلبة في بواسطة

(٥٠ مل) ماء و (٥٠ مل) tert-butyl methyl ether ثم جففت في الفراغ عند حرارة ٥٠ مئوية

لا عطاء مركب العنوان (٨,٩٠ جم)

MS (APCI) 503/505 [M-H]⁻

¹HNMR $\delta_{(CD_3OD + NaOD)}$ 1.18 – 1.35 (2H,m), 1.52 – 1.62 (1H,m), 1.72 – 1.82 (4H,m),

2.23 (2H,d), 1.95 – 2.05 (2H,m), 2.26 – 2.42 (7H,m), 2.63 – 2.75 (2H,m), 2.91

(1H,dd), 3.00 (1H,d), 3.05 – 3.10 (2H,m), 3.15 (1H,dd), 4.37 – 4.42 (1H,m), 6.88

(1H,dd), 6.98 – 7.10 (4H,m), 7.21 – 7.23 (1H,m), 7.37 (1H,d).

جدول ١

مثال	الإسم (NMR)	MS [H+H] ⁺ (ES ⁺)
٢	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetate	٥٠٧٥٠٥
٣	(α R) Rethyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetate	٥٠٧٥٠٥
٤	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetate	٥٢١٥١٩
٥	(α S) Methyl α -[(4-chlorophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	٣١٥٤١١٥٣٩
٦	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	٥٢١٥١٩
٧	(α S) Methyl α -[4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidinyl]-3-pyridinepropanoate	٥٠٨٥٠٦
٨	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α [(2-fluorophenyl)methyl]-1-piperidineacetate	٥٢٥٥٢٣
٩	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1-piperidineacetate	٥٧٥٥٧٣
١٠	(α S) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(4-methoxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	٥٣٧٥٣٥
١١	11 (α S) Methyl α -[4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidinyl]-1H-indol-3-propanoate	٥٤٦٥٤٤
١٢	(α S) 1,1-Dimethylethyl 4-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	٥٧٧٥٧٥

၀၃၁၁၀၁၄	(αR) Methyl 4-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ(CD ₃ OD) 1.24 (2H,td), 1.51 – 1.65 (1H,m), 1.75 – 1.89 (4H,m), 1.97 – 2.08 (2H,m), 2.23 – 2.31 (3H,m), 2.32 – 2.43 (6H,m), 2.66 – 2.76 (2H,m), 2.94 – 3.09 (4H,m), 3.42 – 3.48 (1H,m), 3.57 (3H,s), 4.41 – 4.49 (1H,m), 6.93 (1H,d), 7.16 – 7.32 (6H,m)	၁၃
၀၃၁၁၀၁၄	(αR) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ(CD ₃ OD) 1.16 – 1.31 (1H,m), 1.50 – 1.62 (1H,m), 1.71 – 1.83 (4H,m), 1.95 – 2.03 (2H,m), 2.23 (2H,d), 2.27 – 2.38 (7H,m), 2.67 – 2.75 (2H,m), 2.96 – 3.07 (4H,m), 3.41 (1H,dd), 3.51 (3H,s), 4.35 – 4.42 (1H,m), 6.88 (1H,dd), 7.04 – 7.13 (5H,m), 7.37 (1H,d)	၁၄
၀၃၀၅၀၃၃	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α[(3-fluorophenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၁၅
၀၃၀၅၀၃၃	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α[(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၁၆
၀.၈၁၀.၆	(αS) Methyl α[4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidinyl]-2-pyridinepropanoate	၁၇
၀၃၃၁၀၃.၀	(αS) Methyl α[(3-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၁၈
၀၃၃၁၀၃.၀	(αS) Methyl α-[(2-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၁၉
၀.၈၁၀.၆	(αS) Methyl α-[4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidinyl]-4-pyridinepropanoate	၂၀
2.22 (Fast) m/z ၀၃၇၁၀၃၀	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၂၁
2.22 (Fast) m/z ၀၄၆၁၀၄၄	αS) Methyl α-[(2-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၂၂
၀၃၃၁၀၃.၀	(αS) Methyl α-[(3-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၂၃
၀၃၁၁၀၁၄	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[(4-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၂၄
၀၃၁၁၀၁၄	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[(3-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၂၅
၀၃၃၁၀၃.၀	(αS) Methyl α-[(4-cyanophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၂၆

2.32 (Fast) m/z ၀၄၃/၀၄၁	Methyl α-[(2-chlorophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetate	၂၇
2.58 (Fast) m/z ၀၇၀/၀၇၃	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1-piperidineacetate	၂၈
Fast) 2.31 m/z ၀၀၁/၀၄၉	αS) Methyl 4-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetate	၂၉
၀၂၁/၀၁၉	Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-(2-phenylethyl)-1-piperidineacetate	၃၀
၀၂၁/၀၁၉	(αS) Methyl 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]-α-[(1S)-1-phenylethyl]-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ _(CD₃OD) 0.66 (1H,dd), 0.87 (1H,dd), 1.17 (3H,d), 1.25 – 1.36 (1H,m), 1.52 (4H,d), 1.66 – 1.77 (2H,m), 1.87 – 1.95 (2H,m), 2.00 (2H,d), 2.13 (1H,t), 2.26 (1H,td), 2.53 – 2.62 (2H,m), 2.68 (1H,d), 2.87 (1H,d), 3.17 – 3.26 (1H,m), 3.32 (1H,d), 3.73 (3H,s), 4.16 – 4.23 (1H,m), 6.72 (1H,dd), 6.97 (1H,d), 7.13 – 7.21 (3H,m), 7.24 – 7.31 (3H,m)	၃၁
၄၉၈/၄၉၆	Methyl 4-[[4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α(phenylmethyl)-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ _(CD₃OD) 1.15 – 1.31 (2H,m), 1.53 – 1.66 (1H,m), 1.72 – 1.89 (4H,m), 2.00 – 2.10 (2H,m), 2.23 – 2.49 (6H,m), 2.75 – 2.85 (2H,m), 2.93 – 3.07 (4H,m), 3.40 – 3.45 (1H,m), 3.53 (3H,s), 4.55 – 4.63 (1H,m), 7.04 (1H,dd), 7.14 – 7.21 (4H,m), 7.22 – 7.27 (2H,m), 7.69 (1H,d)	၃၃
၄၉၈/၄၉၆ RT 2.53 min Standard	Methyl 4-[[4-(2-chloro-4-cyanophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α(phenylmethyl)-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ _(CD₃OD) 1.75 – 1.90 (4H,m), 2.07 – 2.16 (2H,m), 2.18 – 2.29 (2H,m), 2.35 (1H,tm), 2.46 (1H,td), 2.91 – 3.12 (8H,m), 3.17 – 3.35 (3H,m), 3.48 (1H,dd), 3.56 (3H,s), 4.88 – 4.95 (1H,m), 7.14 – 7.20 (3H,m), 7.22 – 7.27 (2H,m), 7.33 (1H,d), 7.67 (1H,dd), 7.82 (1H,d)	၃၄
၄၈၇/၄၈၀	Methyl 4-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperidineacetate ¹ H NMR δ _(CD₃OD) 1.14 – 1.29 (2H,m), 1.50 – 1.62 (1H,m), 1.72 – 1.85 (4H,m), 1.95 – 2.03 (2H,m), 2.18 (3H,s), 2.23 (2H,d), 2.26 – 2.38 (4H,m), 2.65 – 2.73 (2H,m), 2.92 – 3.06 (4H,m), 3.42 (1H,dd), 3.54 (3H,s), 4.35 – 4.42 (1H,m), 6.87 (1H,d), 7.06 – 7.11 (2H,m), 7.15 – 7.19 (3H,m), 7.22 – 7.27 (2H,m)	၃၀

جدول ٢

¹ H NMR	MS [M+H] ⁺ (ES+)	الاسم	مثال
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.02 – 1.28 (2H,m), 1.38 – 1.52 (1H,m), 1.59 – 1.74 (4H,m), 1.81 – 1.97 (2H,m), 2.10 – 2.37 (6H,m), 2.54 – 2.66 (2H,m), 2.72 (1H,dd), 2.86 – 3.06 (3H,m), 3.07 – 3.17 (1H,m), 4.24 – 4.32 (1H,m), 6.78 (1H,dd), 6.97 – 7.20 (6H,m), 7.27 (1H,d)	٤٩٣\٤٩١	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic	٣٨
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.06 – 1.28 (2H,m), 1.41 – 1.51 (1H,m), 1.60 – 1.74 (4H,m), 1.84 – 1.95 (2H,m), 2.11 – 2.36 (6H,m), 2.54 – 2.66 (2H,m), 2.68 – 2.76 (1H,m), 2.87 – 3.04 (3H,m), 3.08 – 3.16 (1H,m), 4.24 – 4.33 (1H,m), 6.78 (1H,dd), 6.98 – 7.19 (6H,m), 7.27 (1H,d)	٤٩٣\٤٩١	α R)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)- piperidineacetic	٣٩
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.18 – 1.31 (3H,m), 1.46 – 1.58 (1H,m), 1.70 – 1.84 (4H,m), 1.94 – 2.03 (2H,m), 2.20 (2H,d), 2.27 (3H,s), 2.29 – 2.39 (2H,m), 2.56 – 2.65 (2H,m), 2.87 (1H,dd), 2.97 – 3.15 (5H,m), 4.36 – 4.44 (1H,m), 6.88 (1H,d), 7.09 (1H,t), 7.18 (2H,t), 7.21 – 7.27 (3H,m)	٥٠٧\٥٠٥	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic	٤٠

$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.18 – 1.37 (2H,m), 1.49 – 1.63 (1H,m), 1.71 – 1.81 (4H,m), 1.95 – 2.04 (2H,m), 2.25 – 2.27 (2H,d), 2.29 – 2.40 (4H,m), 2.33 (3H,s), 2.64 – 2.74 (2H,m), 2.89 – 3.04 (2H,m), 3.05 – 3.22 (3H,m), 4.38 – 4.42 (1H,m), 6.91 (1H,dd), 7.02 – 7.10 (4H,m), 7.21 – 7.24 (1H,m), 7.40 (1H,d)	0.7\0.0 m pt 213°C	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl)methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetic acid	41
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.16 – 1.28 (2H,m), 1.41 – 1.54 (2H,m), 1.60 – 1.73 (1H,m), 1.84 – 1.97 (4H,m), 2.06 – 2.15 (2H,m), 2.16 – 2.25 (2H,m), 2.27 – 2.41 (2H,m), 2.57 – 2.66 (2H,m), 2.74 – 2.81 (1H,m), 2.82 – 2.90 (1H,m), 2.94 – 3.02 (2H,m), 3.03 – 3.12 (1H,m), 4.25 – 4.32 (1H,m), 6.79 (1H,dd), 7.00 (1H,d), 7.19 – 7.23 (1H,m), 7.27 (1H,d), 7.64 – 7.68 (1H,m), 8.20 – 8.23 (1H,m), 8.34 – 8.35 (1H,m)	494\494	(α S)- α -[4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl)methyl]-1-piperidinyl]-3-pyridinepropanoic acid	42
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.35 (2H,m), 1.52 – 1.61 (1H,m), 1.73 – 1.82 (4H,m), 1.98 – 2.05 (2H,m), 2.21 – 2.27 (2H,m), 2.29 – 2.36 (4H,m), 2.65 – 2.74 (2H,m), 2.96 (1H,t), 3.04 – 3.12 (3H,m), 3.17 – 3.22 (1H,m), 4.36 – 4.42 (1H,m), 6.90 (1H,d), 6.99 (1H,t), 7.02 – 7.07 (2H,m), 7.15 – 7.21 (1H,m), 7.34 (1H,t), 7.39 (1H,d)	011\0.9	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl)methyl]- α -[(2-fluorophenyl)methyl]-1-piperidineacetic acid	43
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.18 – 1.39 (2H,m), 1.51 – 1.65	061\009	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-	44

(1H,m), 1.71 – 1.85 (4H,m), 1.95 – 2.09 (2H,m), 2.24 (2H,d), 2.28 – 2.47 (4H,m), 2.66 – 2.77 (2H,m), 2.95 (1H,d), 2.99 – 3.14 (3H,m), 3.15 – 3.20 (1H,m), 4.34 – 4.45 (1H,m), 6.90 (1H,dd), 7.09 (1H,d), 7.39 (1H,d), 7.41 – 7.45 (2H,m), 7.51 – 7.59 (2H,m)		piperidinyl)methyl]- α -[[3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]-1-piperidineacetic acid	
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.14 – 1.50 (2H,m), 1.52 – 1.70 (1H,m), 1.70 – 1.89 (4H,m), 1.95 – 2.09 (2H,m), 2.22 – 2.56 (6H,m), 2.67 – 2.81 (2H,m), 2.92 – 3.30 (5H,m), 4.35 – 4.46 (1H,m), 6.87 – 7.15 (5H,m), 7.26 – 7.31 (1H,m), 7.39 (1H,d), 7.62 – 7.66 (1H,m)	०३२।०३.	(α S)- α -[4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl)methyl]-1-piperidinyl]-1H-indole-3-propanoic acid	१०
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.31 (2H,dd), 1.57 – 1.66 (1H,m), 1.17 – 1.90 (4H,m), 1.99 – 2.09 (2H,m), 2.28 (2H,d), 2.34 (3H,s), 2.35 – 2.47 (4H,m), 2.39 (3H,s), 2.66 – 2.76 (2H,m), 2.94 (1H,dd), 3.04 – 3.17 (3H,m), 3.21 (1H,dd), 4.42 – 4.50 (1H,m), 6.95 (1H,d), 7.03 – 7.12 (3H,m), 7.25 – 7.28 (1H,m), 7.31 (1H,dd)	०।१।०।१ (M-H)	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl)methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetic <SEP> acid	११
$\delta_{(CD_3OD/NaOD + 1 \text{ drop NaOD})}$ 1.16 – 1.40 (2H,m), 1.52 – 1.66 (1H,m), 1.73 – 1.88 (4H,m), 1.96 – 2.08 (2H,m), 2.25 (2H,d), 2.30 – 2.45 (8H,m), 2.63 – 2.74 (2H,m), 2.85 (1H,dd), 2.99 – 3.15 (3H,m), 3.23 (1H,dd), 4.38 – 4.48 (1H,m), 6.93 (1H,d), 7.09 – 7.31 (6H,m)	०.१।०.०	(α R)-4-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl)methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid	११

$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.18 – 1.40 (2H,m), 1.51 – 1.66 (1H,m), 1.71 – 1.85 (4H,m), 1.95 – 2.07 (2H,m), 2.22 – 2.48 (9H,m), 2.67 – 2.78 (2H,m), 2.91 (1H,dd), 3.02 – 3.61 (3H,m), 3.22 (1H,dd), 4.34 – 4.45 (1H,m), 6.90 (1H,dd), 6.99 – 7.12 (4H,m), 7.22 – 7.28 (1H,d), 7.39 (1H,d)	٥.٧\٥.٥	(αR)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-piperidineaceticacid	٤٨
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.18 – 1.35 (2H,m), 1.51 – 1.61 (1H,m), 1.69 – 1.82 (4H,m), 1.95 – 2.04 (2H,m), 2.23 (2H,d), 2.27 – 2.35 (2H,m), 2.39 (2H,d), 2.65 – 2.74 (2H,m), 2.81 – 2.88 (1H,m), 2.97 – 3.11 (3H,m), 3.15 – 3.20 (1H,m), 4.33 – 4.42 (1H,m), 6.81 – 6.90 (2H,m), 7.00 (1H,d), 7.05 – 7.09 (2H,m), 7.21 (1H,q), 7.37 (1H,d)	٥١١\٥.٩ (M+H)	(αS)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(3-fluorophenyl)methyl]-1-piperidineaceticacid	٤٩
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.34 (2H,m), 1.50 – 1.61 (1H,m), 1.70 – 1.82 (4H,m), 1.95 – 2.04 (2H,m), 2.22 (2H,d), 2.26 – 2.40 (4H,m), 2.65 – 2.74 (2H,m), 2.83 (1H,dd), 3.04 (3H,t), 3.10 – 3.15 (1H,m), 4.34 – 4.42 (1H,m), 6.86 – 6.95 (3H,m), 7.07 (1H,d), 7.25 (2H,dd), 7.37 (1H,d)	(M-٥.٩\٥.٧ H)	(αS)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(4-fluoromethyl)methyl]-1-piperidinaceticacid	٥٠
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.05 – 1.32 (2H,m), 1.49 – 1.60 (1H,m), 1.69 – 1.80 (4H,m), 1.95 – 2.03 (2H,m), 2.21 (2H,t), 2.26 – 2.40 (4H,m), 2.55 (1H,t), 2.64 – 2.73	٤٩٢\٤٩. (M+H)	(αS)- α -[4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]-1-piperidinyl]-2-pyridinepropanoic acid	٥١

(2H,m), 2.97 – 3.11 (3H,m), 3.17 (1H,t), 4.33 – 4.42 (1H,m), 6.88 (1H,dd), 7.06 (1H,d), 7.18 – 7.23 (1H,m), 7.37 (2H,d), 7.69 (1H,t), 8.40 (1H,d)			
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.17 – 1.41 (2H,m), 1.53 – 1.67 (1H,m), 1.73 – 1.88 (4H,m), 1.97 – 2.09 (2H,m), 2.26 (2H,d), 2.37 (4H,q), 2.67 – 2.79 (2H,m), 2.92 – 3.21 (5H,m), 4.35 – 4.47 (1H,m), 6.91 (1H,d), 7.11 (1H,s), 7.37 – 7.50 (2H,m), 7.55 (1H,d), 7.59 – 7.68 (2H,m)	۵۱۶\۵۱۴ (M-H)	(α S)- α -[(3-Cyanophenyl)methyl]- 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidineacetic acid	۵۲
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.40 – 1.59 (2H,m), 1.81 – 2.14 (7H,m), 2.55 (2H,d), 2.62 – 2.75 (2H,m), 2.96 (4H,t), 3.21 – 3.37 (1H,m), 3.43 – 3.71 (4H,m), 4.44 – 4.56 (1H,m), 6.90 – 6.96 (1H,m), 7.15 (1H,t), 7.39 – 7.46 (2H,m), 7.52 – 7.65 (2H,m), 7.71 (1H,d)	۵۱۶\۵۱۴ (M-H)	(α S)- α -[(2-Cyanophenyl)methyl]- 4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidineacetic acid	۵۳
$\delta_{(DMSO)}$ 0.93 – 1.05 (2H,m), 1.38 – 1.47 (1H,m), 1.50 – 1.69 (4H,m), 1.83 – 1.91 (2H,m), 2.07 (2H,d), 2.09 – 2.26 (4H,m), 2.54 – 2.66 (2H,m), 2.74 – 3.99 (5H,m), 4.35 – 4.44 (1H,m), 6.95 (1H,dd), 7.20 – 7.25 (3H,m), 7.47 (1H,d), 8.40 (2H,d)	۴۹۴\۴۹۲ (M+H)	(α S)- α -[4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidinyl]-4-pyridinepropanoic acid	۵۴

$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.16 – 1.36 (2H,m), 1.50 – 1.61 (1H,m), 1.69 – 1.81 (4H,m), 1.94 – 2.03 (2H,m), 2.22 (2H,d), 2.26 – 2.41 (4H,m), 2.65 – 2.74 (2H,m), 2.87 (1H,dd), 3.01 – 3.13 (3H,m), 3.26 (1H,dd), 3.80 (3H,s), 4.33 – 4.41 (1H,m), 6.77 (1H,t), 6.83 – 6.89 (2H,m), 7.07 (1H,d), 7.11 (1H,td), 7.20 (1H,d)	୦୨୩\୦୨୧ (M+H)	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]- α -[(2- methoxyphenyl)methyl]-1- piperidineacetic <SEP> acid	୦୦
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.18 – 1.31 (2H,m), 1.49 – 1.62 (1H,m), 1.70 – 1.85 (4H,m), 1.95 – 2.04 (2H,m), 2.21 (2H,d), 2.29 (3H,s), 2.31 – 2.44 (4H,m), 2.60 – 2.71 (2H,m), 3.01 – 3.25 (5H,m), 4.36 – 4.46 (1H,m), 6.90 (1H,d), 7.26 (1H,d), 7.33 (1H,t), 7.47 – 7.56 (2H,m), 7.62 (1H,d)	୦୩.୧\୦୨୮ (M-H)	(α S)- α -[(2-Cyanophenyl)methyl]- 4-[[4- (3,4-dichloro-2- methylphenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidineacetic acid	୦୧
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.15 – 1.33 (2H,m), 1.50 – 1.61 (1H,m), 1.71 – 1.85 (4H,m), 1.94 – 2.04 (2H,m), 2.22 (2H,d), 2.28 (3H,s), 2.31 – 2.39 (4H,m), 2.58 – 2.70 (2H,m), 2.89 – 3.15 (5H,m), 4.36 – 4.46 (1H,m), 6.90 (1H,d), 7.26 (1H,d), 7.42 (1H,t), 7.51 (1H,d), 7.58 (1H,d), 7.61 (1H,s)	୦୩.୧\୦୨୮ (M-H)	(α S)- α -[(3-Cyanophenyl)methyl]- 4-[[4- (3,4-dichloro-2- methylphenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidineacetic acid	୦୨
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.44 (2H,m), 1.55 – 1.67 (1H,m), 1.75 – 1.90 (4H,m), 1.99 – 2.08 (2H,m), 2.25 – 2.40 (5H,m), 2.75 (3H,t), 2.91 (1H,d), 3.10 – 3.19	୦.୧\୦.୪ (M+H)	α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)- 1- piperidinyl]methyl]- α -[(R)- hydroxyphenylmethyl]-1- piperidineacetic acid	୦୩

(2H,m), 4.37 – 4.46 (1H,m), 4.84 (1H,d), 6.92 (1H,dd), 7.11 (1H,d), 7.21 – 7.26 (1H,m), 7.30 (2H,t), 7.41 (1H,d), 7.49 (2H,d)			
$\delta_{(CD_3OD)}$ 0.84 – 0.96 (1H,m), 1.15 – 1.44 (6H,m), 1.73 – 1.93 (5H,m), 1.96 – 2.11 (2H,m), 2.35 (2H,d), 2.43 – 2.55 (2H,m), 2.75 – 2.86 (3H,m), 2.89 – 3.12 (1H,m), 3.35 – 3.58 (1H,m), 3.68 (1H,d), 4.39 – 4.50 (1H,m), 6.91 (1H,dd), 7.12 (1H,d), 7.22 – 7.30(1H,m), 7.32 – 7.42 (5H,m)	٥.٥\٥.٣ (M-H)	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidiny]methyl]- α -[(1S)-1- phenylethyl]-1-piperidineacetic acid	٥٩
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.14 – 1.34 (2H,m), 1.49 – 1.61 (1H,m), 1.69 – 1.82 (4H,m), 1.94 – 2.03 (2H,m), 2.19 – 2.34 (4H,m), 2.24 (3H,s), 2.37 (2H,q), 2.66 – 2.73 (2H,m), 2.76 (1H,dd), 2.96 – 3.09 (3H,m), 3.17 (1H,dd), 4.33 – 4.41 (1H,m), 6.87 (1H,dd), 7.00 (2H,d), 7.08 (1H,d), 7.13 (2H,d), 7.36 (1H,d)	(APCI) ٥.٥\٥.٣ (M-H) ⁺	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidiny]methyl]- α -[(4- methylphenyl)methyl]-1- piperidineacetic acid	٦٠
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.17 – 1.41 (2H,m), 1.51 – 1.65 (1H,m), 1.72 – 1.85 (4H,m), 1.96 – 2.07 (2H,m), 2.25 (2H,d), 2.29 (3H,s), 2.31 – 2.46 (4H,m), 2.67 – 2.77 (2H,m), 2.81 (1H,dd), 3.06 (3H,t), 3.21 (1H,dd), 4.34 – 4.46 (1H,m), 6.88 – 6.98 (2H,m), 7.04 – 7.13 (4H,m), 7.39 (1H,d)	(APCI) ٥.٥\٥.٣ (M-H) ⁺	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidiny]methyl]- α -[(3- methylphenyl)methyl]-1- piperidineacetic acid	٦١

$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.15 – 1.43 (2H,m), 1.50 – 1.66 (1H,m), 1.71 – 1.86 (4H,m), 1.96 – 2.08 (2H,m), 2.24 (2H,d), 2.27 – 2.48 (4H,m), 2.66 – 2.80 (2H,m), 2.90 – 3.25 (5H,m), 4.33 – 4.45 (1H,m), 6.90 (1H,d), 7.10 (1H,s), 7.39 (1H,d), 7.47 (2H,d), 7.60 (2H,d)	(APCI) ٥١٨\٥١٦ (M+H) ⁺	(αs)-α-[(4-Cyanophenyl)methyl]- 4-[[4- (3,4-dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- pipeeridineacetic acid	٦٢
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.35 (2H,m), 1.49 – 1.61 (1H,m), 1.71 – 1.82 (4H,m), 1.94 – 2.05 (2H,m), 2.22 (2H,d), 2.33 (4H,q), 2.65 – 2.73 (2H,m), 2.97 – 3.27 (5H,m), 4.32 – 4.42 (1H,m), 6.88 (1H,dd), 7.06 (1H,d), 7.10 – 7.18 (2H,m), 7.27 – 7.31 (1H,m), 7.37 (2H,d)	(APCI) ٥٢٩\٥٢٧\٥٢٥ (M-H) ⁺	(αs)-α-[(2-Chlorophenyl)methyl]- 4-[[4- (3,4-dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-1- piperidineacetic acid	٦٣
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.19 – 1.45 (2H,m), 1.67 – 1.81 (3H,m), 1.86 – 1.98 (4H,m), 2.30 (2H,d), 2.34 – 2.46 (2H,m), 2.68 – 2.77 (2H,m), 2.84 (2H,q), 3.08 – 3.16 (1H,m), 3.31 – 3.54 (4H,m), 4.30 – 4.38 (1H,m), 6.80 (1H,dd), 7.01 (1H,d), 7.27 – 7.34 (2H,m), 7.45 (2H,q), 7.57 (1H,d)	(APCI) ٥٦١\٥٥٩ (M+H) ⁺	(αS)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]-α-[[2- (trifluoromethyl)phenyl]methyl]- 1- piperidineacetic acid	٦٤
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.17 – 1.41 (2H,m), 1.50 – 1.66 (1H,m), 1.72 – 1.90 (4H,m), 1.93 – 2.06 (2H,m), 2.24 (2H,d), 2.31 – 2.42 (4H,m), 2.44 (3H,s), 2.64 – 2.77 (2H,m), 2.88 (1H,t), 3.00 – 3.15 (4H,m), 3.82 (3H,s), 4.40 – 4.51 (1H,m), 6.78 (1H,t),	(APCI) ٥٣٥\٥٣٣ (M-H) ⁺	(αS)-4-[[4-(2,4-Dichloro-3- methylphenoxy)-1- piperidinyl]methyl]- α-[(2- methoxyphenyl)methyl]-1- piperidineacetic acid	٦٥

6.86 (1H,d), 6.94 (1H,d), 7.12 (1H,t), 7.23 (2H,t)			
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.25 (2H,dd), 1.49 – 1.59 (1H,m), 1.70 – 1.80 (4H,m), 1.81 – 1.91 (1H,m), 1.94 – 2.03 (3H,m), 2.19 – 2.34 (6H,m), 2.51 – 2.61 (1H,m), 2.63 – 2.73 (3H,ms), 2.90 (1H,dd), 2.94 – 3.04 (2H,m), 4.32 – 4.42 (1H,m), 6.87 (1H,dd), 7.06 (1H,d), 7.12 (1H,dt), 7.18 – 7.25 (4H,m), 7.36 (1H,d)	۰.۰۵/۰.۳ (M-H)	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl- α -(2-phenylethyl)-1-piperidineacetic acid	۶۶
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.21 – 1.39 (4H,m), 1.49 – 1.57 (2H,m), 1.58 – 1.65 (2H,m), 1.73 – 1.81 (2H,m), 1.89 (2H,t), 2.20 (2H,d), 2.28 – 2.41 (2H,m), 2.54 (2H,d), 2.86 – 2.93 (3H,m), 3.03 – 3.12 (3H,m), 3.19 (1H,dd), 7.00 (2H,t), 7.12 – 7.20 (3H,m), 7.21 – 7.26 (2H,m), 7.27 – 7.31 (2H,m)	MS 439 [M+H] ⁺ (ES ⁺) Retention Time: 1.35 standard	(α S)-4-[[4-[(4-Fluorophenyl)methyl]-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid	۶۷
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.16 – 1.39 (2H,m), 1.50 – 1.66 (1H,m), 1.74 – 1.87 (4H,m), 1.99 – 2.10 (2H,m), 2.26 (2H,d), 2.30 – 2.46 (4H,m), 2.68 – 2.77 (2H,m), 2.85 (1H,dd), 3.00 – 3.15 (3H,m), 3.23 (1H,dd), 4.52 – 4.61 (1H,m), 7.05 (1H,dd), 7.10 – 7.17 (1H,m), 7.19 – 7.31 (5H,m), 7.71 (1H,d)	۴۸۲/۴۸۰ (M-H) APCI-	(α S)-4-[[4-(2-Chloro-4-cyanophenoxy)-1-piperidinyl]methyl- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid	۶۸

$\delta_{(\text{DMSO})}$ 0.99 – 1.13 (2H,m), 1.41 – 1.52 (1H,m), 1.61 – 1.73 (3H,m), 1.87 – 1.97 (2H,m), 2.11 (2H,d), 2.21 – 2.30 (3H,m), 2.39 – 2.47 (2H,m), 2.54 – 2.61 (1H,m), 2.78 – 2.89 (2H,m), 2.92 – 3.03 (2H,m), 3.30 – 3.39 (2H,m), 4.64 – 4.73 (1H,m), 7.14 – 7.28 (5H,m), 7.38 (1H,d), 7.77 (1H,dd), 8.01 (1H,d)	$\xi \wedge \xi \backslash \xi \wedge \gamma$ [M+H] ⁺ (ES) ⁺	(α S)-4-[[4-(2-Chloro-4-cyanophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid	۶۹
$\delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$ 1.16 – 1.35 (2H,m), 1.50 – 1.63 (1H,m), 1.72 – 1.84 (4H,m), 1.95 – 2.03 (2H,m), 2.17 (3H,s), 2.23 (2H,d), 2.30 – 2.42 (4H,m), 2.63 – 2.72 (2H,m), 2.83 (1H,dd), 2.98 – 3.11 (3H,m), 3.20 (1H,dd), 4.34 – 4.41 (1H,m), 6.87 (1H,d), 7.05 – 7.13 (3H,m), 7.20 (2H,t), 7.26 (2H,d)	$\xi \vee \gamma \backslash \xi \vee \gamma$	(α S)-4-[[4-(4-Chloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid	۷۰
$\delta_{(\text{CD}_3\text{OD}(\text{NaOD}))}$ 1.05 – 1.26 (2H,m), 1.41 – 1.54 (1H,m), 1.61 – 1.73 (4H,m), 1.85 – 1.94 (2H,m), 2.07 – 2.16 (2H,m), 2.16 – 2.25 (2H,m), 2.26 – 2.35 (2H,m), 2.57 – 2.65 (2H,m), 2.72 (1H,dd), 2.87 – 2.94 (1H,m), 2.95 – 3.05 (2H,m), 3.10 – 3.16 (1H,m), 4.24 – 4.33 (1H,m), 6.76 – 6.81 (1H,m), 6.98 – 7.04 (2H,m), 7.10 (2H,t), 7.17 (2H,d), 7.27 (1H,dd)	$\xi \vee \gamma \backslash \xi \vee \gamma$	(α S)-4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid dihydrochloride	۷۲

$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.56 – 1.69 (2H,m), 1.92 – 2.02 (1H,m), 2.05 – 2.25 (6H,m), 2.31 (3H,s), 3.07 – 3.15 (4H,m), 3.14 – 3.27 (2H,m), 3.39 (1H,dd), 3.44 – 3.52 (2H,m), 3.53 – 3.60 (2H,m), 3.60 – 3.68 (1H,m), 3.71 – 3.81 (1H,m), 4.12 – 4.21 (1H,m), 6.86 – 6.96 (1H,m), 7.17 – 7.29 (6H,m)	m/z ୦୧୧	(αS) -4-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -(phenylmethyl)-1-piperidineacetic acid dihydrochloride	୧୩
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.55 – 1.71 (2H,m), 1.88 – 2.00 (1H,m), 2.03 – 2.33 (6H,m), 3.03 – 3.15 (4H,m), 3.16 – 3.30 (3H,m), 3.34 – 3.48 (3H,m), 3.52 – 3.59 (1H,m), 3.60 – 3.67 (1H,m), 3.70 – 3.78 (1H,m), 4.11 – 4.19 (1H,m), 6.83 – 6.94 (1H,m), 7.09 – 7.17 (1H,m), 7.24 (4H,q), 7.34 (1H,d)	$(APCI)$ m/z ୦୩୧ $[M+H]^+$	(αS) - α -[[4-(4-Chlorophenyl)methyl]-4-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-3.52piperidinyl]methyl]-1-piperidineacetic acid dihydrochloride	୧୪
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.56 – 1.74 (2H,m), 1.88 – 1.99 (1H,m), 2.05 – 2.27 (6H,m), 2.30 (3H,s), 3.05 – 3.15 (4H,m), 3.15 – 3.33 (3H,m), 3.36 – 3.49 (3H,m), 3.54 – 3.69 (2H,m), 3.78 – 3.88 (1H,m), 4.04 – 4.13 (1H,m), 6.84 – 6.94 (1H,m), 7.00 – 7.18 (5H,m), 7.34 (1H,d)	$(APCI)$ m/z ୦୧୦ $[M+H]^+$	(αS) -4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(2-methylphenyl)methyl]-1-piperidineacetic acid, dihydrochloride	୧୫
$\delta_{(DMSO)}$ 1.55 – 1.72 (2H,m), 1.93 – 2.23 (7H,m), 2.93 – 3.17 (6H,m), 3.31 – 3.52 (4H,m), 3.54 – 3.64 (2H,m), 3.73 (3H,s), 4.02 – 4.16 (1H,m),	$(APCI)$ m/z ୦୧୦ $(M+H)^+$	(αS) -4-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]methyl]- α -[(4-methoxyphenyl)methyl]-1-piperidineacetic acid dihydrochloride	୧୬

4.79 – 4.86 (1H,m), 6.89 (2H,d), 7.06 (1H,t), 7.18 (2H,d), 7.32 – 7.40 (1H,m), 7.56 (1H,t)			
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.66 – 1.88 (2H,m), 1.97 – 2.43 (10H,m), 3.16 – 3.27 (6H,m), 3.37 – 3.49 (2H,m), 3.51 – 3.61 (3H,m), 3.66 – 3.79 (2H,m), 4.17 – 4.26 (1H,m), 6.95 – 7.06 (1H,m), 7.13 – 7.30 (5H,m), 7.43 – 7.50 (1H,m)	۰.۷\۰.۰	(α R)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]- α -[(2- methylphenyl)methyl]-1- piperidineacetic acid dihydrochloride	۷۷
$\delta_{(CD_3OD)}$ 1.63 – 1.78 (2H,m), 1.97 – 2.09 (1H,m), 2.11 – 2.40 (8H,m), 2.69 – 2.79 (1H,m), 2.83 – 2.93 (1H,m), 3.13 – 3.22 (4H,m), 3.32 – 3.38 (1H,m), 3.48 – 3.57 (3H,m), 3.64 – 3.77 (2H,m), 3.95 – 4.03 (1H,m), 4.80 (1H,m), 7.00 (1H,dd), 7.19 – 7.34 (6H,m), 7.43 (1H,dd).	۰.۰\۰.۳ [M-H]	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]- α -(2- phenylethyl)-1-piperidineacetic acid dihydrochloride	۷۸
$\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1.23 – 1.37 (4H,m), 1.50 – 1.64 (2H,m), 1.70 – 1.84 (4H,m), 1.92 – 2.05 (2H,m), 2.15 – 2.26 (2H,m), 2.26 – 2.50 (3H,m), 2.63 – 2.82 (2H,m), 2.96 – 3.10 (2H,m), 3.20 – 3.27 (1H,m), 3.65 (3H,s), 4.34 – 4.41 (1H,m), 6.79 (1H,s), 6.88 (1H,dd), 7.08 (1H,d), 7.37 (1H,d), 7.46 (1H,s).	۴۹۷\۴۹۰	(α S)-4-[[4-(3,4- Dichlorophenoxy)-1- piperidinyl]methyl]- α -[(1-methyl- 1H-imidazol-5-yl)methyl]-1- piperidineacetic acid	۷۹

تحليل صيدلاني: تحليل تدفق الكالسيوم $[Ca^{2+}]_i$ Calcium flux

اليقات الايوسين الآدمية

٥. عُزلت اليقات الايوسين الآدمية eosinophils من EDTA دم حارجي مضاد للتخثر كما ذكر مسبقا (Hansel et al., J. Immunol. طرق، ١٩٩١، ١٤٥، ١٠٥ - ١١٠). اعيد تعليق الخلايا (٥ * 10^6 مل) وتحميلها مع 5 μ M FLUO-3/AM + Pluronic F127 2.2 μ l/mL (مسابر جزيئية Molecular Probes) في محلول potassium منخفض (LKS; NaCl 118mM, MgSO₄ 0.8mM glucose 5.5mM, Na₂CO₄ 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, CaCl₂ 1.8mM, BSA 0.1% pH 7.4) لمدة ساعة واحدة عند حرارة الغرفة. بعد التحميل وضعت الخلايا في جهاز طرد مركزي عند 200xg لمدة ٥ دقائق واعد تعليقها في LKS عند ٢,٥ * 10^6 مل⁻¹. ثم نقلت الخلايا الى صفائح FLIPR ذات ٩٦ منبع (صفائح Poly-D-Lysine من Becton Dickinson محتضنة مع 5 μ M fibronectin لمدة ساعتين) عند ٢٥ μ M منبع. وضعت الصفيحة في جهاز الطرد المركزي عند ٢٠٠ g لمدة ٥ دقائق وتم غسل الخلايا مرتين باستخدام LKS (٢٠٠ μ L؛ عند حرارة الغرفة).
١٥. اذيب مركب من الامثلة مسبقا في DMSO واضيف الى تركيز نهائي ٠,١% (v/v) DMSO. تم البدء بالتحاليل باضافة تركيز A₅₀ من eotaxin و الزيادة العابرة في fluorescence (I_{Ex}) = ٤٩٠ nm و I_{Ex} = ٥٢٠ nm) مراقبة بواسطة FLIPR (قاريء صفائح التصوير Fluorometric) اجهزة جزيئية، Sunnyvale، الولايات المتحدة الامريكية).

وجد ان مركبات من الامثلة هي مضادات اذا كان الارتفاع في fluorescence المحفز بواسطة eotaxin (مضاد CC3 اختيارية) قد تم تثبيطه بطريقة معتمدة على التركيز. يمكن استخدام تركيز المضادات المطلوب لتثبيط fluorescence بنسبة ٥٠٪ لتحديد IC_{50} الخاص بالمضادات في مستقبل CCR3.

٥ مثال ٨٥

الانجذاب الكيميائي لاليفات الايوسين الادمية Human eosinophil chemotaxis

تم عزل اليفات ايوسين بشرية Human eosinophils من EDTA دم خارجي مضاد للتخثر كما ذكر مسبقا (Hansel et al. , J.Iynmuol. طرق، ١٩٩١، ١٤٥، ١٠٥ - ١١٠). اعيد تعليق الخلايا عند $10^6 \times 10$ مل⁻¹ في RPMI يحتوي على ٢٠٠ IU/mL من penicillin و ٢٠٠ mL/IU من streptomycin sulfate ملحق بها ١٠٪ HIFCS، عند حرارة الغرفة.

١٠

تم حضن (٧٠٠ μ) من اليفات الايوسين Eosinophils مسبقا لمدة ١٥ دقيقة عند حرارة ٣٧ مئوية مع ٧ μ L من ناقل أو مركب either (مطلوب ١٠٠ x تركيز نهائي في ١٠٪ DMSO).

حُمِلت صفيحة الانجذاب الكيميائي (ChemoTx,3 و ٣ μ m و مسبار عصبي) باضافة ٢٨ μ L من تركيز eotaxin ٠,١ الى ١٠٠ nm (مضاد CCR3 اختياري اعلى من مدى التركيز هذا)

١٥ يحتوي على تركيز لمركب ما وفقا للامثلة أو مذيّب الى المنابع المنخفضة في صفيحة

الانجذاب الكيميائي. وُضع عندها الفلتر على المنابع واضيفت ٢٥ μ L من معلق اليفات

الايوسين Eosinophils الى اعلى الفلتر. حُضنت الصفيحة لمدة ساعة واحدة عند حرارة ٣٧

مئوية في حاضنة مُرطبة بغلاف محيط يتكون من ٩٥٪ هواء و ٥٪ CO_2 ليسمح بحدوث

الانجذاب الكيميائي.

أزيل الوسط المحتوي على الخلايا التي لم تنزح بشفطه بحذر من أعلى الفلتر ثم تم التخلص منه. غُسل الفلتر مرة واحدة بواسطة (PBS) ملح معدني فوسفاتي phosphate buffered saline مصقول يحتوي على ٥ m من MEDTA لازالة اي خلايا ملتحمة. تم تكوين الخلايا التي نزحت من خلال الفلتر وذلك بوضعها في جهاز الطرد المركزي (٣٠٠ xg لمدة ٥ دقائق عند حرارة الغرفة) ثم ازيل الفلتر ونقلت المادة الطافية الى كل منبع في الفيحة ذات الـ ٩٦ منبع (صينية). تم تحليل الخلايا المذكورة باضافة ٢٨ μ L من PBS يحتوي على ٠,٥٪ Tritonx ١٠٠. تبعتها دورتا تجميد واذابة. تم اضافة الخلايا المنحلة الى المادة الطافية. تم قياس عدد اليفات الايوسين eosinophils التي نزحت وفقا لطريقة Strath et al., J. Immunol. AtetZlods. طرق، ١٩٨٥، ٨٣، ٢٠٩ بقياس نشاط علاج اليفات الايوسين بالبروكسيد eosinophil peroxidase activity في المادة الطافية. ١٠

وُجد ان مركبات من الامثلة هي مضادات للتجاذب الكيميائي لاليفات الايوسين الادمية eotaxin mediated human eosinophil chemotaxis المحتوية على eotaxin اذا نقلت استجابة التركيز للـ eotaxin الى يمين منحنى التحكم. قياس تركيز eotaxin المطلوب لإعطاء ٥٠٪ انجذاب كيميائي بوجود أو بغياب مركبات تُمكن من احتساب القرابة الظاهرة للمركبات في المستقبل البروتيني CCR3. ١٥

مثال ٨٦

القصبه الهوائية المعزولة لخنزير غينيا Guinea-pig isolated trachea

(انظر على سبيل المثال، Harrison, R. W. S. , Carswell, H. & Young, J. M (١٩٨٤)

European J. Pharmacol ، ١٠٦ ، ٤٠٥-٤٠٩).

قُتِلت خنازير غينيا مهقاء ذكور خاصة (Male albino Dunkin-Hartley guinea-pigs (٢٥٠ g) بقطع اعناقها وازيلت الفصبة الهوائية كاملة. بعد تنظيف النسيج الموصل الملتحم تم تقطيع القصبة الهوائية الى ستة قطع حلقية كل منها بعرض ثلاثة روابط غضروفية ثم تم تعليقه في مغطس اعضاء ٢٠ mL يحتوي على محلول Krebs-Henseleit ذو التركيب التالي:

(mM): NaCl 117.6, NaH₂PO₄ 0.9, NaHCO₃ 25.0, MgSO₄ 1.2, KCl 5.4, CaCl₂ 2.6 and glucose 11.1. °

تم الحفاظ على الصاقل عند حرارة ٣٧ مئوية وحفظه في جو يتكون من ٥% CO₂ في oxygen. اضيفت (٢,٨ μM) من Indomethacin الى محلول كريس لتجنب تطور حالة رخاوة العضلات بسبب تركيبة نواتج التاكسد الحلقي. تم تعليق حلقات القصبة الهوائية بين خطافين سلك تجسيتين متوازيان، احدهما مربوط الى محول طاقة ايزومترية حزمي والاخر مربوط الى دعامة ثابتة في مغطس الاعضاء. سُجِلت التغيرات في الطاقة الايزومترية على اجهزة رسم مخططات ثنائية القناة و ذات ارضية مسطحة.

بروتوكولات تجريبية

في بداية كل تجربة استخدمت طاقة ١ g للانسجة واعيد تطبيقه على مدى فترة موازنة من ٦٠ دقيقة حتى تم التوصل الى وتيرة هاجعة ثابتة. فيما بعد تم بناء منحنى تأثير Histamine (E/[A]) التراكمي عند ١٠,٥ لو. ارتفاعات وحدة في كل نسيج. غسلت عندها الانسجة و تقريبا بعد ٣٠ دقيقة اضيفت مركبات اختبار أو نواقل اختبار (٢٠% DMSO). بعد فترة حضانة من ٦٠ دقيقة تم تنفيذ منحنى (E/[A]) ثاني للـ histamine.

سُجِلت الاستجابة للانقباض كنسبة الى تحليل البيانات القصوى في المنحنى الأول.

تم تحليل بيانات منحنى (E/[A]) التجريبي بهدف تقييم فعالية Histamine (قيم $p[A_{50}]$)
بغيا ب و وجود مركب الاختبار. قيم الانجذاب (قيم pA_2) لمركبات الاختبار تم حسابها فيما
بعد باستخدام المعادلة التالية:

$$\text{Log } (r-1) = \log [B] + pA_2$$

٥ حيث أن $r = [A]_{50}$ بوجود مركب الاختبار / $[A]_{50}$ بغيا ب المضادات و [B] هو تركيز مركب
الاختبار. وجد ان مركبات من الامثلة هي مضادات H1.

مثال ٨٧

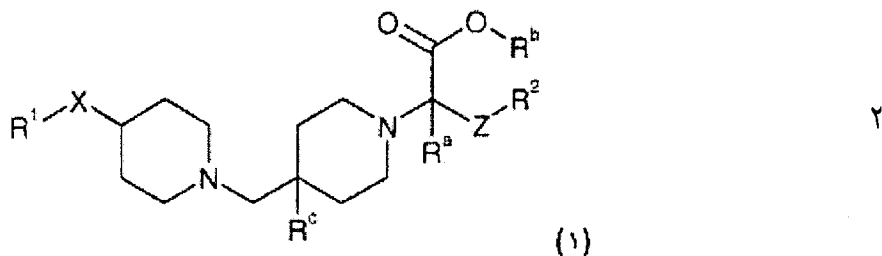
النشاط الرابط لمستقبلات هستامين H1 لمركبات الاختراع تم تقييمه عن طريق صراع لازاحة
١٠ ٢ μg اغشية محضرة من خلايا CHO-K1 موحدة تنتج مستقبل H1 الادمي (, Amersham) 1nM [3H]-pyrilamine
Euroscreen SA,) 30Ci/mmol نشاط محدد (الى
Brussels, Belgium ، كود انتاج ES-390-M) في صاقل التحليل (٥٠ mM Tris ، pH ٧,٤
يحتوي ٢ mM MgCl_2 و ٢٥٠ mM sucrose و ١٠٠ mM NaCl) لمدة ساعة واحدة عند
حرارة الغرفة.

المركبات التالية من الاختراع تعطي تثبيط رابط [3H] pyrilimine binding:

مثال	H1 pKi
٣٧	٧,٥
٣٨	٧,٥
٣٩	٧,٠
٤٠	٧,٠
٤١	٧,٧
٤٥	٧,٠
٤٢	٧,٣
٤٣	٧,٣
٤٤	٦,٨
٥٠	٧,٥
٥٣	٨,٠
٥٦	٧,٩
٥٧	٧,٧
٥٨	٦,٩
٥٩	٧,٢
٦٦	٧,٢
٧١	٦,٨
٧٢	٧,٢
٧٣	٧,٢
٧٤	٧,٥
٧٨	٦,٩
٨٠	٦,٦
٨١	٦,٤

عناصر الحماية

١ - مركب من الصيغة البنائية (I):



٣ حيث :

٤ يشكل R و Rᵇ منفصلين، hydrogen أو alkyl C₁-٤ أو Rᵃ جزءاً من حلقة كما هو

٥ مُحدد أدناه؛

٦ Rᶜ هو hydrogen أو hydroxy ؛

٧ X هو CH₂ أو C(O) أو O أو S أو S(O) أو S(O)₂ أو NR³ ؛

٨ Z هو CHRᵈ(CH₂)ₙ ؛

٩ n هو 0 أو 1 ؛

١٠ Rᵈ هو hydrogen أو alkyl C₁-٤ أو hydroxy أو alkoxy C₁-٦ ؛

١١ R¹ هو hydrogen أو alkyl C₁-٦ أو aryl أو heterocyclyl ؛

١٢ R² هو aryl أو heterocyclyl ؛

١٣ حيث يتم- مالم يصرح بغير ذلك - استبدال أنصاف aryl و heterocyclyl السابقين

١٤ اختياريًا بالـ halogen و cyano و nitro و hydroxy و oxo و S(O)ᵖR⁴ و

١٥ OC(O)NR⁵R⁶ و NR⁷R⁸ و NR⁹C(O)R¹⁰ و NR¹¹C(O)NR¹²R¹³ و NR¹⁴R¹⁵S(O)₂ و

١٦ NR¹⁶S(O)₂R¹⁷ و C(O)NR¹⁸R¹⁹ و C(O)R²⁰ و CO₂R²¹ و NR²²CO₂R²³ و C₁- و

١٧ alkyl و CF₃ و alkoxy C₁-٦ و alkyl (C₁-٦) و alkoxy C₁-٦ و OCF₃ و C₁-٦ و

١٨ alkoxy (C₁-٦) و alkylthio C₁-٦ و alkenyl C₂-٦ و alkenyl C₂-٦ و alkenyl C₃- و

- ١٩ cycloalkyl (وهو نفسه يستبدل اختياريًا بـ alkyl C₁₋₄ أو oxo) و
- ٢٠ methylenedioxy و difluoromethylenedioxy و phenyl و phenyl (C₁₋₄) alkyl
- ٢١ phenoxy و phenylthio و phenyl (C₁₋₄) alkoxy و heterocyclyl
- ٢٢ heterocyclyl و alkyl (C₁₋₄) heterocyclyloxy أو heterocyclyl (C₁₋₄) alkoxy
- ٢٣ حيث أن أي phenyl أو حالات تشاطر heterocyclyl المذكورة أعلاه مباشرة تستبدل
- ٢٤ اختياريًا بـ halogen و hydroxy و nitro و S(O)q(C₁₋₄alkyl) و S(O)₂NH₂ و
- ٢٥ S(O)₂NH(C₁₋₄alkyl) و S(O)₂N(C₁₋₄alkyl) و (مجموعات alkyl هذه ممكن أن
- ٢٦ تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶) ، cyano ، alkyl C₁₋₄ و
- ٢٧ C(O)NH₂ و C(O)NH(C₁₋₄alkyl) و C(O)N(C₁₋₄alkyl) (alkoxy C₁₋₄)
- ٢٨ مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶)
- ٢٩ CO₂H و CO₂(C₁₋₄alkyl) و NHC(C₁₋₄alkyl) و NHS(O)₂(C₁₋₄alkyl) و C(O) (C₁₋
- ٣٠ 4alkyl) و CF₃ أو
- ٣١ ؛ OCF₃
- ٣٢ أو Z و R² و R^a سويًا مع ذرة كربون حيث أن Z و R^a مربوطة لتشكيل حلقة ؛
- ٣٣ p و q هي وبشكل منفصل ٠ ، ١ ، أو ٢ ؛
- ٣٤ R⁵ و R⁶ و R⁷ و R⁸ و R⁹ و R¹⁰ و R¹¹ و R¹² و R¹³ و R¹⁴ و R¹⁵ و R¹⁶ و R¹⁷ و R¹⁸ و R¹⁹ و
- ٣٥ R²⁰ و R²¹ و R²² هي وبشكل منفصل ، hydrogen و alkyl C₁₋₄ (يستبدل اختياريًا بـ
- ٣٦ halogen و hydroxy أو cycloalkyl (C₃₋₁₀)) و CH₂(C₂₋₆ alkenyl) و phenyl
- ٣٧ (يستبدل هو نفسه اختياريًا بـ halogen والـ hydroxy و nitro و NH₂ و
- ٣٨ NH(C₁₋₄ alkyl) و N(C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون
- ٣٩ حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶) و S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) و S(O)₂NH₂ و
- ٤٠ S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl) و S(O)₂N (C₁₋₄ alkyl)₂ (مجموعات alkyl هذه ممكن أن
- ٤١ تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R⁵ و R⁶) و CH₂H و CO₂(C₁₋₄ alkyl) و

- ٤٢ OCF_3 و CF_3 و $\text{C(O)(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$
- ٤٣ و heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen و hydroxy و nitro و
- ٤٤ NH_2 و $\text{NH(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن
- ٤٥ لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) و $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ و
- ٤٦ $\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن
- ٤٧ لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) و cyano و $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ و C_{1-4}
- ٤٨ alkoxy و C(O)NH_2 و $\text{C(O)NH(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{C(O)N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات
- ٤٩ alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^5 و R^6) و CO_2H
- ٥٠ و $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و C(O)(C_{1-4}
- ٥١ alkyl) أو OCF_3 ؛
- ٥٢ يمكن بدلا من ذلك ان تشكل NR^5R^6 و NR^7R^8 و $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ و $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ و $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$
- ٥٣ على نحو مستقل حلقة heterocyclic من ٤ - ٧ اعضاء و azetidine و
- ٥٤ pyrrolidine و piperidine و azepine و morpholine أو piperazine ، يمكن ان
- ٥٥ يستبدل هذا الاخير اختياريًا بـ $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ على nitrogen البعيد ؛
- ٥٦ تكون R^4 و R^{17} و R^{23} بشكل مستقل عبارة عن $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ (يستبدل اختياريًا بالـ
- ٥٧ halogen و hydroxy أو $\text{C}_{3-10}\text{ cycloalkyl}$) و $\text{CH}_2(\text{C}_{2-6}\text{ alkenyl})$ و phenyl
- ٥٨ (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen و hydroxy و nitro و NH(C_{1-4} و NH_2
- ٥٩ alkyl) و $\text{N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن معا لتكون حلقة كما
- ٦٠ هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ و $\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-4}$
- ٦١ alkyl) و $\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن معا لتكون
- ٦٢ حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و cyano و $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ و $\text{C}_{1-4}\text{ alkoxy}$
- ٦٣ و C(O)NH_2 و $\text{C(O)NH(C}_{1-4}\text{ alkyl)}$ و $\text{C(O)N(C}_{1-4}\text{ alkyl)}_2$) (مجموعات alkyl هذه
- ٦٤ ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و CO_2H و

- ٦٥ $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$
- ٦٦ و CF_3 أو OCF_3 أو heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen و
- ٦٧ hydroxy و nitro و NH_2 و $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$ (مجموعات alkyl
- ٦٨ هذه ممكن أن تتضمن معًا لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و
- ٦٩ $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ و $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و
- ٧٠ $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$ و (مجموعات alkyl هذه ممكن أن تتضمن لتكون حلقة كما هو
- ٧١ موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و cyano و $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ و $\text{C}_{1-4} \text{ alkoxy}$ و $\text{S(O)} \text{NH}_2$ و
- ٧٢ $\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$ و (مجموعات alkyl هذه ممكن أن
- ٧٣ تتضمن معًا لتكون حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6) و CO_2H و
- ٧٤ $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ و $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$
- ٧٥ و CF_3 أو OCF_3 ؛
- ٧٦ R^3 هو hydrogen و $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$ أو benzyl ؛
- ٧٧ أو N-OXIDE أو ملح أو ذوابة منه مقبولة صيدلانيًا .

- ١ ٢ - مركب من الصيغة البنائية (I) كما هو مطلوب في عنصر الحماية ١ حيث أن X
- ٢ هي O.
- ١ ٣ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايتها في عنصري الحماية ١
- ٢ أو ٢ حيث يتم استبدال أنصاف aryl و heterocyclyl لـ R^1 و R^2 اختياريًا وبشكل
- ٣ منفصل بـ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو oxo أو $\text{S(O)}_p\text{R}^4$ أو
- ٤ $\text{OC(O)NR}^5\text{R}^6$ أو NR^7R^8 أو $\text{NR}^9\text{C(O)R}^{10}$ أو $\text{NR}^{11}\text{C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ أو
- ٥ $\text{S(O)}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ أو $\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$ أو NR^{16} أو $\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{19}$ أو C(O)R^{20} أو CO_2R^{21} أو
- ٦ $\text{NR}^{22}\text{CO}_2\text{R}^{23}$ أو $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$ أو CF_3 أو $\text{C}_{1-6} \text{ alkoxy}$ أو $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$ (أو $\text{C}_{1-6} \text{ alkoxy}$ و
- ٧ R^6 أو OCF_3 ؛ P هي ٠ أو ١ أو ٢ ؛ R^5 و R^6 و R^7 و R^8 و R^9 و R^{10} و R^{11} و R^{12} و R^{13} و

- ٨ R^{14} و R^{15} و R^{16} و R^{17} و R^{18} و R^{19} و R^{20} و R^{21} و R^{22} هي وبشكل منفصل ، hydrogen
- ٩ أو $alkyl\ C_{1-6}$ (يستبدل اختياريًا بالـ halogen) أو phenyl (تستبدل اختياريًا بالـ
- ١٠ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو
- ١١ $S(O)_2N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4}\ alkyl)$
- ١٢ أو cyano أو $alkyl\ (C_{1-4})$ أو alkoxy (C_{1-4}) أو $C(O)NH_2$ أو $C(O)NH(C_{1-4}\ alkyl)$
- ١٣ أو $C(O)N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $NHC(O)(C_{1-4}\ alkyl)$ أو
- ١٤ $NHS(O)_2(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4}\ alkyl)$ أو CF_3 أو OCF_3 ؛ R^4 و R^{17} و R^{23} هي
- ١٥ بشكل منفصل $alkyl\ C_{1-6}$ (تستبدل اختياريًا بالـ halogen) أو phenyl (يستبدل
- ١٦ اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4}\ alkyl)$ أو
- ١٧ $N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4}\ alkyl)$ أو
- ١٨ $S(O)_2N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو cyano أو $alkyl\ C_{1-4}$ أو alkoxy C_{1-4} أو $C(O)NH_2$ أو
- ١٩ $C(O)NH(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $C(O)N(C_{1-4}\ alkyl)_2$ أو CO_2H أو $CO_2(C_{1-4}\ alkyl)$ أو
- ٢٠ $NHC(O)(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $NHS(O)_2(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $C(O)(C_{1-4}\ alkyl)$ أو $(OCF_3)_3CF_3$.

- ١ ٤ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في عناصر الحماية ١
- ٢ أو ٢ أو ٣ حيث أن R^1 هو phenyl مستبدل اختياريًا بـ halogen أو cyano أو $alkyl$
- ٣ C_{1-4} و $alkoxy\ C_{1-4}$.

- ١ ٥ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في عناصر الحماية ١
- ٢ أو ٢ أو ٣ أو ٤ حيث أن R^a هو hydrogen .

- ١ ٦ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في عناصر الحماية ١
- ٢ أو ٢ أو ٣ أو ٤ أو ٥ حيث أن R^b هو hydrogen أو methyl.

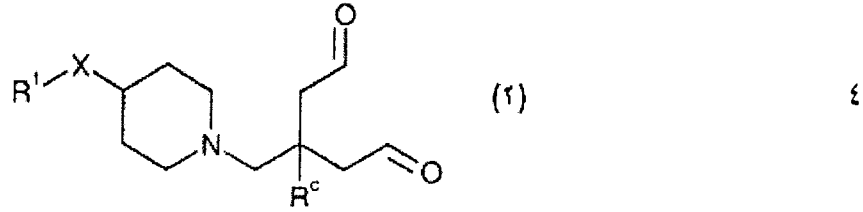
- ١ ٧ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في عناصر الحماية ١
- ٢ ٢ أو ٣ أو ٤ أو ٥ أو ٦ حيث أن R^c هو hydrogen .
- ١ ٨ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي من عناصر
- ٢ الحماية السابقة حيث أن R^d هو hydrogen أو hydroxy أو C_{1-4} alkyl .
- ١ ٩ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي من عناصر
- ٢ الحماية السابقة حيث أن Z هو CH_2 أو CH_2CH_2 أو $CHCH_3$ أو $CHOH$.
- ١ ١٠ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي من عناصر
- ٢ الحماية السابقة حيث أن R^2 هو phenyl أو Heterocyclyl يستبدل اختياريًا بالـ
- ٣ halogen أو cyano أو nitro أو hydroxy أو NR^7R^8 أو C_{1-4} alkyl (يستبدل اختياريًا
- ٤ بالـ halogen) أو C_{1-4} alkoxy (يستبدل اختياريًا بالـ halogen) أو $S(O)_p(C_{1-6})$
- ٥ $alkyl$ أو $S(O)_rCF_3$ أو $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ؛ p و r هي وبشكل منفصل ٠ أو ١ أو ٢ ؛ و
- ٦ R^7 و R^8 و R^{14} و R^{15} هي وبشكل منفصل hydrogen أو C_{1-6} alkyl (يستبدل
- ٧ اختياريًا بالـ halogen أو الـ hydroxy أو C_{3-10} cycloalkyl) أو
- ٨ $CH_2(C_{2-5} alkenyl)$ أو phenyl (يستبدل اختياريًا بالـ halogen أو الـ hydroxy
- ٩ أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $N(C_{1-4} alkyl)_2$) و مجموعات $alkyl$ هذه
- ١٠ يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6 أو $S(O)_2(C_{1-4} alkyl)$
- ١١ أو $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4} alkyl)$ أو $S(O)_2N(C_{1-4} alkyl)_2$ (ومجموعات $alkyl$
- ١٢ هذه يمكن أن تتضمن لتشكيل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8)، أو cyano أو
- ١٣ C_{1-6} alkyl أو C_{1-4} alkoxy أو $C(O)NH_2$ أو
- ١٤ $C(O)N(C_{1-4} alkyl)_2$ $C(O)NH(C_{1-4} alkyl)$ (ومجموعات $alkyl$ هذه يمكن أن تتضمن

- ١٥ لتشكل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8 أو CO_2H أو CO_2 (C_{1-4} alkyl) أو
- ١٦ $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl) أو $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl) أو $C(O)(C_{1-4}$ alkyl) أو CF_3 أو
- ١٧ OCF_3 أو Heterocyclyl (يستبدل هو نفسه اختياريًا بالـ halogen أو hydroxy
- ١٨ أو nitro أو NH_2 أو $NH(C_{1-4}$ alkyl) أو $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$ أو $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl) أو
- ١٩ $S(O)_2NH_2$ أو $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkyl) أو $S(O)_2N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$ (ومجموعات alkyl
- ٢٠ هذه يمكن أن تتضمن لتشكل حلقة كما هو موضح أعلاه لـ R^5 و R^6 أو cyano أو
- ٢١ C_{1-6} alkyl أو C_{1-4} alkoxy أو $C(O)NH_2$ أ
- ٢٢ و $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$ (ومجموعات alkyl هذه يمكن أن تتضمن
- ٢٣ لتشكل حلقة كما هو موضح أدناه لـ R^7 و R^8 أو CO_2H أو CO_2 (C_{1-4} alkyl) أو
- ٢٤ $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl) أو $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl) أو $C(O)(C_{1-4}$ alkyl) أو CF_3 أو
- ٢٥ OCF_3 ؛ أو وبشكل بديل يمكن لـ NR^7R^8 أو $NR^{14}R^{15}$ أن تشكل وبشكل منفصل حلقة
- ٢٦ Heterocyclyl تتكون من ٤-٧ أعضاء و azetidine أو pyrrolidine أو piperidine
- ٢٧ أو azepine أو morpholine أو piperazine ، ويستبدل الأخير اختياريًا بـ alkyl
- ٢٨ C_{1-4} في nitrogen البعيد.

- ١ ١١ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي من عناصر
- ٢ الحماية السابقة حيث أن R^2 هو phenyl أو Heterocyclyl مستبدل اختياريًا بـ
- ٣ halogen أو cyano أو hydroxy أو alkyl C_{1-4} أو haloalkyl C_{1-4} أو
- ٤ C_{1-4} alkoxy .

- ١ ١٢ - مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي من عناصر
- ٢ الحماية السابقة حيث أن heterocyclyl هو indolyl أو imidazolyl أو thienyl أو
- ٣ pyridinyl .

- ١ ١٣ - عملية تحضير مركب من الصيغة البنائية (I) حسبما هو مطلوب حمايته في أي
- ٢ من عناصر الحماية ١ الى ١٢ تتكون من :
- ٣ مفاعلة مركب من الصيغة البنائية (II):



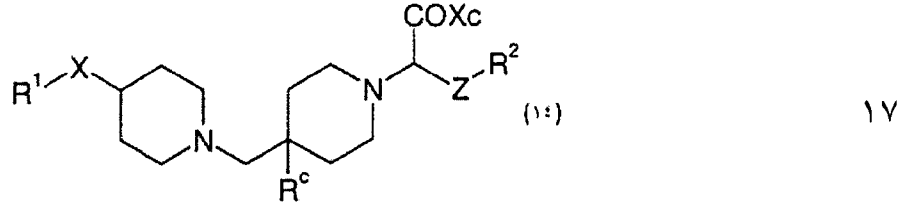
- ٥ مع مركب من الصيغة البنائية (III):



- ٧ بوجود $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ أو $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ بذوابة مناسبة في درجة حرارة مناسبة.
- ٨ حين لا تكون R^b hydrogen تجري مفاعلة مركب من الصيغة البنائية (II) مع مركب
- ٩ من الصيغة البنائية (III)، حيث أن R^b ليس hydrogen ، بوجود $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ و
- ١٠ بوجود اساس مناسب في ذوابة مناسبة في درجة حرارة مناسبة.
- ١١ (ج) حين تمثل R^a مركب H تجري مفاعلة مركب من الصيغة البنائية (IX)
- ١٢ مع مركب من الصيغة البنائية (X):



- ١٤ حيث أن L هي مجموعة تترك مناسبة في ذوابة مناسبة في درجة حرارة تتراوح من ٠
- ١٥ - ٣٠ درجة مئوية ، بوجود اساس ؛ أو
- ١٦ (د) حين تمثل R^a المركب H، يجري التحليل المائي لمركب من الصيغة البنائية (XIV):



- ١٨ حيث Xc تمثل مساعد غير انطباقي مرأوي في ذوابة مناسبة في درجة حرارة بين
- ١٩ ١٠ درجات مئوية ودرجة حرارة غاز التفاعل المسترجع.

- ١ ١٤ - تركيبة صيدلانية تتكون من مركب من الصيغة البنائية (I) أو ملحه الصيدلاني
- ٢ المقبول أو ذوابة منه حسبما هو مطلوب حمايته في عناصر الحماية من ١ الى ١٢ أو
- ٣ مساعد adjuvant أو ذوابة diluent أو ناقل carrier منه مقبول صيدلانياً.

- ١ ١٥ - استخدام مركب وفقاً للصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً وفقاً لما هو مذكور
- ٢ في عنصر الحماية ١ في تصنيع دواء لعلاج امراض انسداد المسالك التنفسية
- ٣ obstructive diseases of airways.

- ١ ١٦ - استخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٥ ، حيث ان مرض انسداد المسالك التنفسية
- ٢ obstructive diseases of airways يتم اختياره من المجموعة المكونة من
- ٣ مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD أو الربو asthma أو التهاب الشعب
- ٤ bronchial rhinitis والتهاب الانف الحاد acute rhinitis والتهاب الانف التحسسي
- ٥ allergic rhinitis أو التهاب الانف الضموري atrophic rhinitis أو التهاب المزمن
- ٦ chronic rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الانفي membranous rhinitis أو التهاب

- ٧ الانف الموسمي seasonal rhinitis او السركويدية sarcoidosis او مرض رئة المزارع
- ٨ farmer's lung او داء السليالات (البوليبيوسيس الانفي nasal polyposis) او مرض الرئة
- ٩ الليفية fibroid lung والتهاب الرئة الخلالي الذاتي idiopathic interstitial pneumonia
- ١٠ او النشاط المخفف للسعال antitussive activity او علاج السعال المزمن المصاحب
- ١١ لحالات التهاب المسالك الرئوية او السعال علاجي المنشأ .

- ١ ١٧ - استخدام مركب وفقاً للصيغة (I) او ملح منه مقبول صيدلياً وفقاً لما هو
- ٢ مذكور في عنصر الحماية ١ في تصنيف دواء لعلاج التهاب المفاصل الروماتزمي
- ٣ arthrides rheumatic والتهاب المفاصل المعد infectious arthrides والتهاب المفاصل
- ٤ ذاتي المناعة autoimmune arthrides والتهاب المفاصل الفقارية seronegative
- ٥ spondyloarthropathies arthrides ومرض بهجت Behcet's disease ومتلازمة
- ٦ سوغرين Sjogren's او التصلب الجسماني systemic sclerosis .

- ١ ١٨ - استخدام مركب وفقاً للصيغة (I) او ملح منه مقبول صيدلياً وفقاً لما هو مذكور
- ٢ في عنصر الحماية ١ في تصنيف دواء لعلاج الربو asthma او التهاب الانف rhinitis .

- ١ ١٩ - استخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٨ ، حيث يكون الربو ضمن مجموعة مكونة
- ٢ من الربو الشعبي bronchial او الالرجي allergic او الربو داخلي المنشأ intrinsic او
- ٣ خارجي المنشأ extrinsic أو الربو الناتج عن الغبار وحيث يتم اختيار التهاب الانف
- ٤ rhinitis من المجموعة المكونة من التهاب الانف الحاد acute rhinitis او الالرجي
- ٥ allergic rhinitis او الضموري atrophic rhinitis او التهاب الانف المزمن chronic
- ٦ rhinitis أو التهاب الغشاء المخاطي الانفي membranous rhinitis والتهاب الانف
- ٧ الموسمي seasonal rhinitis .