مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٤٢٦
[45] تاريخ المنح: ١٤٣١/٠٧/٠١ هـ
الموافق: ٢٠١٠/٠٦/١٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: فاليريو بيرديني، جون كالدويل، إيان كولينز، تاتيانا فاريا دا فونسيكا، مارينوس ليندبرت فيردونك، الاستير دونالد، روبرت جورج بويلي، جوردون ساكستي، ماناه فيونا سوري، ستيفين جون وودهيد، بول جراهام ويات

[73] مالك البراءة : ١) استكس ثيرابيوتكس ليمتد
عنوانه: ٤٣٦ كامبريدج ساينس بارك، ميلتون رود، سي بي ٤ او كيو ايه، المملكة المتحدة
جنسيته: بريطانية
٢) ذي انستيتيوت اوف كانسر ريسيرش: رويال كانسر هوسبيتال
عنوانه: ١٢٣ اولد برومبتون رود، لندن، اس دبليو ٧ ٣ آر بي، المملكة المتحدة
جنسيته: بريطانية
٣) كانسر ريسيرش تيكنولوجي ليمتد
عنوانه: ساردينيا هاوس، ساردينيا ستريت، لندن، دبليو سي ٢ ايه ٣ ان ال، المملكة المتحدة
جنسيته: بريطانية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٥٢٦٠٣٣٨
[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٦/٠٩/٢٢ هـ
الموافق : ٢٠٠٥/١٠/٢٥ م

[30] بيانات الأسبقية:

GB	٤٢٣٦٨٤	٢٠٠٤/٠١/٢٥م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) : A61K 31/4353

[56] المراجع:

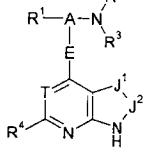
EP	١٤٤٤٩٨٢	٢٠٠٤/٠٨/١١م
US	٦٤٣٢٩٤٧	٢٠٠٢/٠٨/١٣م
GB	٤٧٩٣٥	١٩٦٦/١١/٠٩م

اسم الفاحص: بهجت بن ياسر بابور

[54] اسم الاختراع: مشتقات البيورين والديزابيورين ذات النشاط المثبط لإنزيم الكيناز

Purine and deazapurine derivatives having kinase inhibiting activity

[57] الملخص: يقدم الاختراع مركباً للاستخدام في الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يدخل فيها إنزيم kinase B البروتيني كعامل وسيط. ويأخذ المركب الصيغة العامة (I):



(I)

أو أملاحه أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers أو tautomers N-oxides ، حيث T عبارة عن N أو CR5؛ و J2 - J1 عبارة عن N=C(R6)، أو N=C(R7)، أو (R8)N-C(O)، أو (R8)2C-C(O)، أو N=N، أو (R7)C=C(R6)؛ و A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة وبها استبدال اختياري وتحتوي على C1-7 بطول أقصى للسلسلة قدرة ٥ ذرات تمتد بين R1 و NR2R3 وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E و NR2R3، وتكون واحدة من ذرات الكربون في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة oxygen أو nitrogen ؛ و E عبارة عن مجموعة حلقية كربونية أو حلقية غير متجانسة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، أو عبارة عن مجموعة غير حلقية X-G حيث X عبارة عن CH2 أو O أو S أو NH، وحيث G عبارة عن سلسلة alkylene C1-4 ، وفيها تكون واحدة من ذرات الكربون مستبدلة اختيارياً بواسطة O أو S أو NH؛ و R1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانسة؛ و R2 و R3 كل تمثل hydrogen ، أو C1-4 hydrocarbyl به استبدال اختياري، أو acyl C1-4 به استبدال اختياري؛ أو NR2R3 قد تكوّن مجموعة imidazole أو مجموعة حلقية أحادية مشبعة وغير متجانسة بها ٤- ٧ ذرات في الحلقة؛ أو NR2R3 تكوّن مع "A" مجموعة حلقية أحادية مشبعة وغير متجانسة بها ٤- ٧ ذرات في الحلقة ويكون بها استبدال اختياري بواسطة alkyl C1-4 ؛ أو NR2R3 تكوّن مع ذرة الكربون المجاورة في مجموعة "A" الرابطة مجموعة cyano؛ أو أن R1 و A و NR2R3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ وحيث R4 و R5 و R6 و R7 و R8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ومن مجموعات استبدال مختلفة كما جاء التعريف بها في عناصر الحماية.

عدد عناصر الحماية (٤١)

مشتقات البيورين والديزابيورين ذات النشاط المثبط لإنزيم الكيناز

Purine and deazapurine derivatives having kinase inhibiting activity

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمركبات purine وpurinone وdeazapurine وdeazapurinone التي تثبط أو تعدل فعالية إنزيم kinase B البروتيني (PKB) وإنزيم kinase A البروتيني (PKA) لاستخدام المركبات في العلاج أو الوقاية من حالات وأوضاع مرضية تحدث عن طريق PKB و PKA كوسيط، وبمركبات جديدة لها فعالية تثبيطية أو تعديلية لإنزيمات PKB و PKA . ويتم أيضاً توفير تركيبات صيدلانية تحتوي على المركبات والمركبات الوسيطة الكيميائية الجديدة.

تشكل إنزيمات kinase البروتينية عائلة كبيرة للإنزيمات المرتبطة بنائياً، التي تكون مسئولة عن التحكم في مجموعة كبيرة من عمليات التحول العبري للإشارة داخل الخلية :

(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II,* Academic Press, San Diego, CA)

ويمكن تصنيف إنزيمات kinase إلى عائلات بالركائز التي تقوم بفسفرتها (مثل التيروسين البروتيني، وserine / threonine البروتيني، والدهون ... إلخ). ولقد حددت الدوافع المتتالية أنها تتطابق بشكل عام مع كل تلك العائلات لإنزيم kinase مثل :

Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.,* 9:576-596 (1995); Knighton, *et al.*, *Science,* 253:407-414 (1991); Hiles, *et al.*, *Cell,* 70:419-429 (1992); Kunz, *et al.*, *Cell,* 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.,* 13:2352-2361 (1994)) .

ويمكن تميز إنزيمات kinase البروتينية بآلياتها التنظيمية. وتشتمل تلك الآليات على سبيل المثال على الفسفرة الذاتية والفسفرة العبرية بإنزيمات kinase أخرى وتداخلات البروتين مع البروتين وتداخلات البروتين مع الدهون وتداخلات البروتين مع polynucleotide . ويمكن تنظيم إنـــزيم kinase بروتيني أحادي بأكثر من آلية واحدة.

وتنظم إنزيمات kinase عمليات كثيرة مختلفة بالخلية تشمل على سبيل المثال لا الحصر التكاثر والتمايز وتلاشي الخلايا والحركية والإنتساخ والترجمة وعمليات أخرى لنقل الإشارة، بإضـــافة مجموعات الphosphate إلى البروتينات المستهدفة. وتعمل حالات الفسفرة كمفاتيح فتح/ قفـــل جزيئية يمكنها تعديل أو تنظيم الوظيفة البيولوجيـــة البروتينيـــة المســـتهدفة. وتحـــدث فســـفرة البروتينات المستهدفة استجابة لمجموعة إشارات متنوعة من خارج الخلية (هرمونات ومرسلات عصبية وعوامل نمو وتمايز، ... إلخ)، ولحالات دورة الخلية أو إجهادات بيئية أو غذائيـــة، ... إلخ. ويعمل إنزيم kinase البروتيني المناسب في مسارات إنتقال الإشارة لتنشيط أو عدم تنشيط (إما بشكل مباشر أو غير مباشر) إنزيم أيضي على سبيل المثال أو بروتين تنظيمي أو مســـتقبل أو بروتين هيكل الخلية أو قناة أو مضخة أيونية أو عامل إنتساخ. ولقد تم تضمين إنتقال الإشارة غير المقنن بسبب التحكم الناقص لفسفرة البروتين في عدة أمراض تشمل علـــى ســـبيل المثـــال الإلتهابات inflammation والسرطان cancer والحساسية allergy / الربو asthma ، وأمراض وحالات الجهاز المناعي، وأمراض وحالات الجهاز العصبي المركزي، وتكّون الأوعية.

ويعتبر تلاشي الخلايا أو الموت المبرمج للخلية عملية فسيولوجية هامة تزيل الخلايا التي لم تعد مطلوبة بواسطة العضو. وتكون العملية هامة في النمو والتطور الجنيني المبكـــر الـــذي يســـمح بالانحلال المقنن غير النخري، وإزالة واستخلاص المكونات الخلوية. وتعتبر أيضاً إزالة الخلايا بالتلاشي هامة جداً في الحفاظ على التكامل الصبغي والعوامل الوراثية لنمو مجموعات الخلايا.

وهناك نقاط فحص عديدة معروفة في دورة نمو الخلية تتم عندها بعناية مراقبة تكاملية لتلف الحمض النووي DNA والعوامل الوراثية. وتتمثل الاستجابة في الكشف عن عدم انتظام نقاط الفحص في إيقاف نمو تلك الخلايا وبدء عمليات الإصلاح. وإذا كان لا يمكن إصلاح التلف أو الشذوذ، فعندئذ يتم بدء تلاشي الخلايا بالخلية التالفة لمنع انتشار العيوب والأخطاء. وتحتوي الخلايا السرطانية بثبات على طفرات عديدة أو أخطاء أو إعادة تنظيم في أحماضها النووية DNA الصبغية. ويعتقد على نطاق واسع أن ذلك يحدث جزئيا لأن معظم الأورام يشوبها نقص واحد أو أكثر من العمليات المسئولة عن بدء عملية تلاشي الخلايا. ولا يمكن لآليات التحكم العادية قتل الخلايا السرطانية وتستمر الأخطاء الصبغية والمشفرة للحمض النووي DNA في الانتشار. وكنتيجة لذلك، يكون إسترجاع تلك الإشارات السابقة على تلاشي الخلايا أو تخميد الإشارات الحية غير المنظمة وسيلة ملفتة للنظر في علاج السرطان cancer .

ولقد كان مسار التحول العابر للإشارة الذي يحتوي على إنزيمات :

phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) و PDK1 و PKB من بين غيرها معروفاً منذ فترة طويلة في إحداث مقاومة زائدة لتلاشي الخلايا أو الاستجابات الحية في خلايا عديدة. وهناك مقدار كبير من البيانات التي تشير إلى أن هذا المسار يعتبر مساراً هاماً للبقاء يتم استخدامه بواسطة عوامل نمو عديدة لتخميد تلاشي الخلايا. ويتم تنشيط إنزيمات العائلة PI3K بمدى للنمو وتبدأ عوامل البقاء مثل BGF و PDGF ومن خلال إنتاج مركبات polyphosphatidylinositols في تنشيط حالات إرسال الإشارات اللاّحقة التي تشمل فعالية إنزيمات PDK1 kinase وإنزيم kinase B البروتيني (PKB) المعروف أيضاً بالإنزيم akt . ويكون ذلك حقيقياً أيضاً في أنسجة عائلة، مثل الخلايا البطانية الوعائية وخلايا تكّون الأورام أيضاً. ويكون إنزيم PKB عبارة عن إنزيم Ser/thr kinase بروتيني يتكون من مجال إنزيم kinase مع مجال PH للطرف N -

ومجال تنظيمي للطرف - C . وتتم أيضاً فسفرة الإنزيم PKB_{alpha} (akt1) ذاته على Thr 308 بواسطة PDK1 وعلى Ser 473 بواسطة إنزيم kinase الذي يشار إليه كـ PDK2 ، حيث تتم فسفرة PKB_{beta} (akt2) على Thr 309 وعلى Ser 474 وتتم فسفرة PKB_{gamma} (akt3) على Thr 305 وعلى Ser 472.

ولقد تم إقتراح ١٠ إنزيمات kinase على الأقل لتعمل كإنزيم kinase Ser 473 الذي يشتمل على إنزيم kinase -٢ البروتيني (MK2) المنشط لإنزيم kinase البروتيني المنشط لمسبب الإنقسام الفتيلي MAP ، وإنزيم kinase المرتبط بالإنتجرين (ILK) ، وإنزيم kinase p38 MAP ، وإنزيم Calpha kinase البروتيني (PKCalpha)، و PKCbeta، وإنزيم kinase -٦ المرتبط بالـNIMA (NEK6) ، والمستهدف الثديي rapamycin (mTOR) ، وإنزيم kinase البروتيني المعتمد على الحمض النووي DNA المزدوج الفتيلة (DNK-PK)، وناتج الجين المطفر لإتساع الأوعية الشعرية غير المنتظم (ATM) . وتقترح البيانات المتاحة أن يتم استخدام نظم متعددة في الخلايا لتنظيم تنشيط الإنزيم PKB . ويتطلب التنشيط الكامل للإنزيم PKB فسفرة عند كل من الموضعين في حين يكون الارتباط مطلوباً بين PIP3 والمجال PH لتثبيت الإنزيم بالسطح السيتوبلازمي للغشاء الدهني الذي يوفر وصول أمثل للركائز.

ويفسفر الإنزيم PKB المنشط بدوره لمجموعة من الركائز التي تسهم في الاستجابة الكلية للبقاء. وفي حين لا يمكننا التأكد من أننا نفهم كل العوامل المسئولة عن إحداث إستجابة البقاء المعتمدة على الإنزيم PKB ، ألا أنه يعتقد أن هناك بعض من الإجراءات الهامة التي تتمثل في الفسفرة وعدم التنشيط لعامل تلاشي الخلايا المسبق BAD وإنزيم caspase 9 وفسفرة عوامل إنتساخ رأس الشوكة، أي FKHR التي تؤدي إلى إستبعادها من النواة، وتنشيط المسار NfkappaB بفسفرة إنزيمات kinase السابقة في السلسلة.

وبالإضافة إلى الإجراءات المضادة للتلاشي والبقاء المسبق لمسار الإنزيم PKB ، فإن الإنـــزيم يلعب أيضاً دوراً هاماً في تعزيز تكاثر الخلايا. ويتم بشكل محتمل أيضاً إحداث هذا الإجراء عن طريق إجراءات متعددة، يعتقد أن بعضها يتمثل في فسفرة وعدم تنشـــيط مثـــبط إنـــزيم kinase المعتمد على السيكلين لـــ $p21^{Cip1/WAF1}$، وفسفرة وتنشيط mTOR ، وإنزيم kinase الذي يتحكم في مظاهر عديدة لحجم الخلية ونموها وترجمة البروتين.

ويعتبـــر إنـــزيم phosphatase PTEN الـــذي يزيـــل الفســـفرة ويمنـــع تنشـــيط مركبـــات polyphosphatidylinositols هو البروتين الرئيسي الكابت للورم الذي يعمل عادة على تنظـــيم مسار البقاء PI3K/PKB . ويمكن تقرير أهمية المسار PI3K/PKB في نشأة الأورام من ملاحظة أن الإنزيم PTEN يعتبر واحداً من أكثر أهداف الطفرة شيوعاً في الأورام البشرية، وبطفرات في إنزيم الphosphate يز هذا وجدت في حوالي ٥٠٪ أو أكثر من الورم الأسود melanomas :

(Guldberg et al 1997, Cancer Research 57, 3660-3663) وسرطانات البروســـتاتا المتقدمـــة (Cairns et al 1997 Cancer Research 57, 4997) . وتقترح تلك الملاحظات وغيرهـــا أن يـــتم اعتماد نطاق واسع لأنواع الورم على فعالية PKB المعززة للنمو والبقـــاء ويســـتجيب علاجيـــاً لمثبطات مناسبة لإنزيم PKB.

وتوجد ٣ صور متماثلة لإنزيم PKB مرتبطة بشكل وثيق تسمى ألفا وبيتـــا وجامـــا، وتقتـــرح دراسات الوراثة أن لها وظائف متمايزة ولكنها متداخلة. وتشير الشواهد إلى أنه يمكن لكل منهـــا على حدة أن يلعب دوراً في السرطان cancer . ولقد وجد على سبيل المثال أن إنزيم PKB بيتا يُعبر عنه بشكل زائد أو يُنشط في ١٠- ٤٠٪ من سرطانات المبـــايض ovarian والســـرطانات البنكرياسية pancreatic cancers :

(Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280 – 285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324 – 2330).

ويتم تضخيم الإنزيم PKB ألفا في سرطان المعدة والبروستاتا والثدي البشري human gastric, prostate and breast cancer (Staal 1987, PNAS 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 –437) ولقد تمت ملاحظة فعالية زائدة لإنزيم PKB جاما في سلالات خلايا للثدي والبروستاتا تعتمد على steroid

. (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 – 21532)

ويعمل أيضاً مسار إنزيم الـ PKB على نمو وبقاء الأنسجة العادية ويمكن تنظيمه خلال الأنشطة العادية للتحكم في وظيفة الخلية والنسيج. وبالتالي يمكن أيضاً للاضطرابات المرتبطة بالتكاثر والبقاء غير المرغوب فيه للخلايا والأنسجة العادية أن تستفيد علاجياً من المداوة باستخدام مثبط PKB. وتتمثل نماذج لتلك الاضطرابات في اضطرابات الخلايا المناعية المرتبطة بالامتداد والبقاء الطويل لمجموعة الخلايا والذي يؤدي إلى استجابة مناعية مطولة أو إلى زيادة متحكم فيها. فعلى سبيل المثال، تنشط استجابة الخلية الليمفاوية T و B لمولدات ضد أو عوامل نمو متشابهة مثل إنترفيرون جاما المسار PI3K/PKB وتكون مسئولة عن الحفاظ على بقاء نسائل خلايا ليمفاوية معينة لمولد الضد أثناء الاستجابة المناعية. وتحت الظروف التي تستجيب فيها الخلايا الليمفاوية والخلايا المناعية الأخرى لمولدات ضد ذاتية أو غريبة غير مناسبة أو التي تؤدي فيها مظاهر شذوذ أخرى إلى تنشيط طويل، يسهم مسار الإنزيم PKB في إشارة بقاء هامة تمنع الآليات العادية التي يتم بها إنها الاستجابة المناعية عن طريق تلاشي مجموعة الخلايا المنشطة. وهناك مقدار كبير من الشواهد التي تصف تمدد مجموعات الخلايا الليمفاوية المستجيبة لمولدات ضد ذاتية في حالات المناعة الذاتية مثل التصلبات المتعددة multiple sclerosis

وإلتهاب المفاصل arthritis . ويعتبر إمتداد مجموعات الخلايا الليمفاوية التي تستجيب بشكل غير مناسب لمولدات ضد غريبة خاصية لمجموعة أخرى من الحالات مثل إستجابات الحساسية allergy والربو asthma . وباختصار، يمكن لتثبيط PKB توفير علاج مفيد لاضطرابات المناعة immune disorders.

وتشتمل نماذج أخرى للتمدد غير المناسب والنمو والتكاثر وفرط التنسج وبقاء الخلايا العادية التي يمكن أن يلعب فيها PKB دوراً على سبيل المثال لا الحصر على التصلب العصيدي atherosclerosis واعتلال عضلة القلب cardiac myopathy وإلتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis .

ويعمل مسار الإنزيم PKB بالإضافة إلى دورة في نمو وبقاء الخلية على التحكم في التمثيل الغذائي للجلوكوز بواسطة الأنسولين. وتشير الشواهد المتاحة لنقص الصور المتماثلة ألفا وبيتا لإنزيم PKB في الفئران أنه يتم حدوث ذلك الإجراء بواسطة الصورة المتماثلة بيتا بشكل أساسي. وكنتيجة لذلك، يمكن أيضاً لمعدلات نشاط PKB أن تجد فائدة في الأمراض التي يوجد فيها خلل في وظيفة التمثيل الغذائي للجلوكوز وتخزين الطاقة مثل مرض السكر diabetes والمرض المتعلق بالتمثيل الغذائي metabolic disease والسمنة obesity .

ويعتبر إنزيم kinase البروتيني (PKA) المعتمد على AMP حلقي إنزيم kinase بروتيني serine/threonine الذي يفسفر مجموعة كبيرة من الركائز ويتم تضمينه في تنظيم كثير من العمليات الخلوية التي تشمل نمو الخلية وتمايز الخلية وموصلية قناة الأيون والإنتساخ الجيني والتحرر التشابكي للمرسلات العصبية. ويكون الإنزيم الكامل PKA رباعي القسيم في صورته غير الفعالة ويتضمن وحدتين تنظيميتين فرعيتين ووحدتين محفزتين فرعيتين.

ويعمل PKA كوصلة بين حالات التحول العبري لإشارة تحدث بالبروتين - G والعمليات الخلوية التي تنظمها. وينشط ربط مجموعة ترابطية لهرمون مثل glucagon مع مستقبل عبر غشائي للبروتين - G المقترن بالمستقبل (ارتباط GTP والبروتين المتحلل بالماء). وعند التنشيط، تتفرق الوحدة الفرعية ألفا للبروتين - G وترتبط بإنزيم adenylate cyclase وتنشطه، والذي يحول بدوره ATP إلى AMP حلقي (cAMP). وبعدئذ يرتبط cAMP الناتج بتلك الطريقة بالوحدات الفرعية التنظيمية لإنزيم PKA التي تؤدي إلى تفرق الوحدات الفرعية الحفزية المرتبطة. وتصبح الوحدات الفرعية الحفزية لـ PKA ، التي تكون غير فعالة عند ارتباطها بالوحدات الفرعية التنظيمية، فعالة عن التفرق وتأخذ دوراً في فسفرة البروتينات التنظيمية الأخرى.

فعلى سبيل المثال، تفسفر الوحدة الفرعية الحفزية لإنزيم PKA إنزيم phosphorylates the kinaseالذي يتم تضمينه في فسفرة phosphorylates ، كإنزيم مسئول عن إنهيار glycogen لتحرير الجلوكوز. ويتم أيضاً تضمين PKA في تنظيم مستويات الجلوكوز بفسفرة وإزالة فعالية إنزيم glycogen synthase . ويمكن بالتالي لمعدلات فعالية PKA (يمكن لتلك المعدلات زيادة أو خفض فعالية PKA) أن تكون مفيدة في العلاج أو التحكم في الأمراض التي يوجد فيها خلل وظيفي للتمثيل الغذائي للجلوكوز وتخزين الطاقة مثل مرض السكر diabetes والمرض المتعلق بالتمثيل الغذائي metabolic disease والسمنة obesity .

ولقد تم أيضاً إثبات PKA كمثبط حاد لتنشيط الخلية - T. ولقد بحث إنداهل وأخرين في الدور المحتمل للنوع I لإنزيم PKA في الخلل الوظيفي للخلية - T الذي يحدث بسبب HIV على أساس أن الخلايا - T في المرضى المصابين بـ HIV يكون لها مستويات زائدة لـ cAMP وتكون حساسة للتثبيط بمماثلات cAMP أكثر من الخلايا - T العادية. ولقد استنتجوا من دراساتهم أنه

يمكن للتنشيط الزائد للنوع I للإنزيم PKA الإسهام في خلل وظيفي تدريجي للخلية - T في الإصابة بـ HIV وأنه يمكن بالتالي للنوع I لإنزيم PKA أن يكون هدفاً محتملاً لعلاج التعديل المناعي.

-Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skålhegg, B. S., Müller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. *Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855--862 (1998)

ولقد تم أيضاً إدراك أنه يمكن للطفرات في الوحدة الفرعية التنظيمية لإنزيم PKA أن تؤدي إلى تنشيط زائد لنسيج الغدد الصماء hyperactivation in endocrine tissue.

وبسبب تنوع وأهمية PKA كرسول في تنظيم الخلية، فإنه يمكن للاستجابات الشاذة لـ cAMP أن تؤدي إلى مجموعة مختلفة من الأمراض البشرية المشتقة من ذلك، مثل نمو وتكاثر الخلية غير المنتظم :

(Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; Protein Kinase A and human diseases. *Trends Endrocri. Metab.* 2002, 13, 50-52)

ولقد تمت ملاحظة التعبير الزائد لإنزيم PKA في مجموعة مختلفة من الخلايا السرطانية البشرية التي تشمل خلايا مأخوذة من مرضى بالمبايض ovarian والثدي breast والقولون colon. ويمكن بالتالي لتثبيط PKA أن يكون طريقة لعلاج السرطان cancer .

(Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971)

ولمراجعة دور إنزيم PKA في الأمراض البشرية، أنظر على سبيل المثال:

Protein Kinase A and Human Disease, Edited by Constantine A. Stratakis, Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9

الفن السابق:

يتم الكشف عن فئات لمركبات عديدة لها فعالية تثبيطية لإنزيم PKA وإنزيم PKB.

ويتم على سبيل المثال في الطلب الدولي رقم ٠١/٩١٧٥٤ (Yissum) الكشف عن فئة لمركبات isoquinolinyl-sulphonamido-diamines لها فعالية تثبيطية لإنزيم PKB.

ويكشف الطلب الدولي رقم ٩٣/١٣٠٧٢ (Italfarmaco) عن فئة لمركبات bis-sulphonamido diamines كمثبطات لإنزيم kinase بروتيني.

ويكشف الطلب الدولي رقم ٠٣/٠٥٧٦٩٦ (Eisai) عن فئة مركبات indolyl-deazapurines لعلاج الامراض الالتهابية او ذاتية المناعة او الامراض التكاثرية.

ويكشف الطلب الدولي رقم ٩٩/٦٥٩٠٩ (Pfizer) عن فئة مركبات pyrrole[2,3-d pyrimidine التي تستخدم باعتبارها مثبطات لانزيم kinase البروتيني على سبيل المثال Janus kinase 3 وقد تم وصف هذه المركبات بانها ذات مدى من الاستخدامات العلاجية .

ويكشف Semonsky et al. Czech. Chem. Comm. (1960), 25, 1091-1099 عن مشتقات 6-carboxyalkylthiopurine للاستخدام كعوامل مضادة للسرطان .

يكشف Noell et al., J. Org. Chem.,(1958), 23, 1547-1550 عن مركبات :

4-(substituted amino)pyrazole[3,4-d]pyrimidines باعتبارها عوامل فعالة للاورام السرطانية.

وتكشف البراءة الأمريكية رقم ٢٠٠٣/٠١٣٩٤٢٧ (لـ OSI) عن مركبات purine بها استبدال في piperidine ومماثلات للـ purine لها فعالية الرابطة لمستقبل adenosine .

٥ ويكشف الطلب الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٤٣٣٨٠ (Harvard College وأخرين) عن عوامل تصوير مرقمة technetium و rhenium تحتوي على مجموعات ترابطية مخلبية لأيون معدن piperidine به استبدال ثنائي.

ويكشف الطلب الدولي ٩٧/٣٨٦٦٥ (Merck) عن مشتقات piperidine بها استبدال ثنائي مزدوج لها فعالية تثبيطية لإنزيم farnesyl transferase .

١٠ وتكشف البراءة الأوروبية رقم ١٥٦٨٦٩٩ (Eisai) عن مركبات حلقة مندمجة 1,3-dihydroimidazole لها فعالية لتثبيط DPPIV .

ويتم وصف المركبات بأن لها مدى استخدامات محتملة يشمل علاج السرطان cancer .

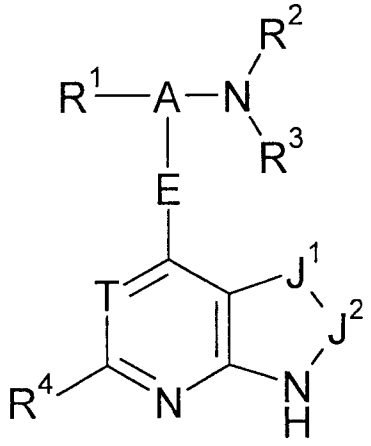
ويكشف كل من البراءتين الأمريكيتين رقم ٢٠٠٣/٠٠٧٣٧٠٨ ورقم ٢٠٠٣/٠٤٥٥٣٦ (وكليهما بأسم Castelhano وآخرين)، والطلب الدولي رقم ٠٢/٠٥٧٢٦٧ (OSI ١٥ Pharmaceuticals) والطلب الدولي رقم ٩٩/٦٢٥١٨ (Cadus Pharmaceutical Corporation) عن فئة كمركبات 4-aminodeazapurines .

يمكن فيها لمجموعة 4-amino أن تشكل جزءاً من أمين حلقي مثل azetidine و pyrrolidine و piperidine ، ويتم وصف المركبات بأن لها فعالية مضادة لمستقبل adenosine .

الوصف العام للاختراع

يقدم هذا الاختراع مركبات ذات نشاط مثبط أو منظم لإنزيم kinase B البروتينـــي (PKB) و/أو kinase A البروتيني (PKA)، وهو نشاط يتوقع أن يكون مفيداً في العلاج أو الوقاية من حـــالات مرضية يتوسطها PKB و/أو PKA.

٥ وبناء على ذلك، وفي جانب أول يقدم الاختراع، بغرض الاستخدام في الوقاية أو العـــلاج مـــن مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase B البروتيني، مركب الصيغة العامة (I):



(I)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشـــكاله الصـــنوية tautomers tautomers أو N-oxides ، حيث:

١٠ - T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

- J^1 - J^2 تمثل مجموعة مختـــارة مـــن $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و N=N ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

- A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

- E عبارة عن مجموعة حلقية كربونية أو حلقية غير متجانسة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، أو عبارة عن مجموعة غير حلقية X-G حيث X عبارة عن CH_2 أو O أو S أو NH، وحيث G عبارة عن سلسلة alkylene C_{1-4} ، وفيها تكون واحدة من ذرات الكربون مستبدلة اختيارياً بواسطة O أو S أو NH؛

- R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

- R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، و heteroaryl C_{1-4} ، و acyl C_{1-4} ، حيث يكون في مجموعات heteroaryl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethyl amino، و dimethyl amino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

- R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات

في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

- تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

- NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

- R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

- R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ وC_{1-6} heteroaryl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و$NHCONHR^9$ ؛

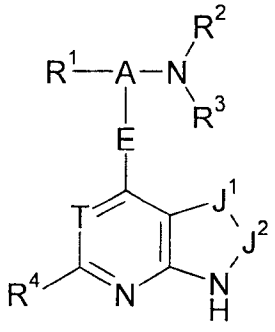
- R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو

NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، وC_{1-8} heteroaryl بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، ونitro ، وcarboxy ، وamino ، وC_{1-4} mono- or di- hydrocarbylamino ، والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة C_{1-8} heteroaryl بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

- R^c تختار من hydrogen وC_{1-4} heteroaryl ؛ و

- X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن O=، أو S=، أو NR^c=.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع، لغرض الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase B البروتيني، مركب الصيغة العامة (Ia):



(Ia)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers tautomers أو N-oxides ، حيث:

- T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

- J^2 - J^1 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

- A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

- E عبارة عن مجموعة حلقية كربونية أو حلقية غير متجانسة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، أو عبارة عن مجموعة غير حلقية X-G حيث X عبارة عن CH_2 أو O أو S أو NH، وحيث G عبارة عن سلسلة alkylene C_{1-4} ، وفيها تكون واحدة من ذرات الكربون مستبدلة اختيارياً بواسطة O أو S أو NH؛

- R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

- R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وheteroaryl C_{1-4} ، وacyl C_{1-4} ، حيث يكون في مجموعات heteroaryl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من

مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethyl amino، و dimethyl amino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

- R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

- تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

- NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

- R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

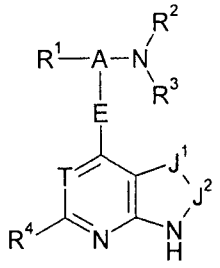
- R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ وC_{1-6} heteroaryl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و$NHCONHR^9$ ؛

- R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، وheteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

- R^c تختار من hydrogen وheteroaryl C_{1-4} ؛ و

- X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن =O، أو =S، أو =NR^c.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع مركب الصيغة (Ib):



(Ib)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers tautomers أو N-oxides ، حيث:

- T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

- J^1 - J^2 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

- A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

- E عبارة عن مجموعة حلقية كربونية أو حلقية غير متجانسة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، أو عبارة عن مجموعة غير حلقية X-G حيث X عبارة عن CH_2 أو O أو S أو NH، وحيث G عبارة عن سلسلة alkylene C_{1-4} ، وفيها تكون واحدة من ذرات الكربون مستبدلة اختيارياً بواسطة O أو S أو NH؛

- R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

- R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} heteroaryl ، وC_{1-4} acyl ، حيث يكون في مجموعات heteroaryl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

fluorine ، وamino ، وmethyl amino، وdimethyl amino ، وmethoxy ،

وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

- R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

- تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

- NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

- R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

- R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ و halogen ؛ وC_{1-6} heteroaryl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ و cyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و$NHCONHR^9$ ؛

- R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، و heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

- R^c تختار من hydrogen و heteroaryl C_{1-4} ؛ و

- X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن O=، أو S=، أو NR^c=.

شريطة أن:

(أ - ١) - عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن $(R^7)C=C(R^6)$ وتكون E عبارة عن مجموعة حلقية أحادية أو ثنائية تتصل من خلال ذرة nitrogen مع حلقة تحتوي على T، فإن A سوف لا تحتوي على أي من مجموعات oxo الاستبدالية؛

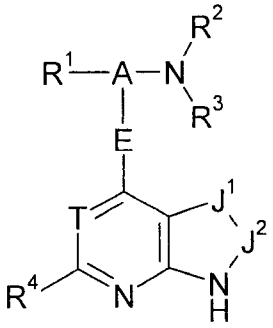
(أ - ٢) - E تكون عبارة عن مجموعة أخرى غير مجموعة indole المستبدلة أو غير المستبدلة؛

(أ - ٣) - عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن N = CH فإن $E\text{-}A(R^1)\text{-}NR^2R^3$ تكون مجموعة أخرى غير مجموعة $\text{-S-}(CH_2)_3\text{-}CONH_2$ أو مجموعة $\text{-S-}(CH_2)_3\text{-}CN$.

(أ - ٤) - عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن CH = N تكون $\text{-NH-}(CH_2)_n\text{-}N(CH_2CH_3)_2$ حيث n تساوي ٢ أو ٣؛ و

(١ - ٥) - عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن N = CH تكون $\text{-NH-}(CH_2)_2\text{-}NH_2$ أو مجموعة $\text{-NH-}(CH_2)_2\text{-}N(CH_3)_2$.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع مركب الصيغة العامة (Ic):



(Ic)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers tautomers أو N-oxides ، حيث:

- T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

- J^2 - J^1 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

- A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

- E عبارة عن مجموعة كربونية حلقية أحادية، أو مجموعة حلقية غير متجانسة؛

- R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

- R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} heteroaryl ، وC_{1-4} acyl ، حيث يكون في مجموعات heteroaryl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethyl amino، و dimethyl amino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

- R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات

في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

- تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

- NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

- R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

- R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ وC_{1-6} heteroaryl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و$NHCONHR^9$ ؛

- R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي

على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، وC_{1-8} heteroaryl بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة C_{1-8} heteroaryl بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

- R^c تختار من hydrogen وC_{1-4} heteroaryl ؛ و

- X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن O=، أو S=، أو NR^c=.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع ما يلي:

R^9 تكون phenyl أو benzyl يوجد في كل منهما استبدال بشكل اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من halogen وhydroxy وtrifluoromethyl وcyano وnitro وcarboxy وamino وC_{1-4} amino heteroaryl أحادية أو ثنائية؛ ومجموعة R^a-R^b حيث R^a تكون رابطة أو O أو CO أو $X^1C(X^2)$ أو $C(X^2)X^1$ أو $X^1C(X^2)X^1$ أو S أو SO أو SO_2 أو NR^c أو SO_2NR^c أو NR^cSO_2 ؛ و R^b يتم اختيارها من hydrogen ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣ إلى ١٢ ذرة في الحلقة ومجموعة C_{1-8} heteroaryl بها استبدال بشكل اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من hydroxy وoxo وhalogen وcyano وnitro وcarboxy وamino وC_{1-4} amino heteroaryl أحادية أو ثنائية ومجموعات حلقية كربونية وحلقية غير متجانسة تحتوي على ٣ إلى ١٢ ذرة في الحلقة وحيث يمكن أن يوجد

استبدال بشكل اختياري في ذرة كربون واحدة أو أكثر من مجموعة heteroaryl C_{1-8} بـ O أو S أو SO أو SO_2 أو NR^c أو $X^1C(X^2)$ أو $C(X^2)X^1$ أو $X^1C(X^2)X^1$ ؛

R^c يتم اختيارها من hydrogen و heteroaryl C_{1-4} ؛ و

X^1 تكون O أو S أو NR^c و X^2 تكون O= أو S= أو NR^c= .

٥ ويوفر الاختراع أيضاً:

- مركباً بذاته له الصيغة (II) أو (III) أو (IV) أو (V) أو أي مجموعة فرعية أخرى أو نموذج له الصيغة (I) كما يتم تحديد ذلك في هذه الوثيقة.

- مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة للاستخدام في الوقاية أو العلاج من حالة أو وضع مرضى يحدث بواسطة إنزيم kinase B البروتيني. ١٠

- استخدام لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للوقاية أو العلاج من حالة أو وضع مرضى يحدث بواسطة إنزيم kinase B البروتيني.

- طريقة للوقاية أو العلاج من حالة أو وضع مرضى يحدث بواسطة إنزيم kinase B البروتيني، وتتضمن الطريقة إعطاء الحالة المحتاجة لذلك مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة. ١٥

- طريقة لعلاج مرض أو حالة تتضمن أو تنشأ عن نمو الخلايا الشاذة أو موت الخلايا المتوقفة بشكل شاذ في كائن ثديي، وتتضمن الطريقة إعطاء الكائن الثديي مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة بمقدار فعال لتثبيط فعالية إنزيم kinase B البروتيني.

- طريقة لتثبيط إنزيم kinase B البروتيني، وتتضمن الطريقة تلامس إنزيم kinase مع مركب مثبط لإنزيم kinase له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa)

أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- طريقة لتعديل عملية خلوية (مثل إنقسام الخلية) بتثبيط فعالية إنزيم kinase البروتيني باستدام مركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة للاستخدام في الوقاية أو العلاج من حالة مرضية أو وضع يحدث بواسطة إنزيم kinase A البروتيني.

- استخداماً لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية أو نموذج منه كما يتم تحديد

ذلك في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للوقاية أو العلاج من حالة مرضية أو وضع يحدث بواسطة إنزيم kinase A البروتيني.

- طريقة للوقاية أو العلاج من حالة مرضية أو وضع يحدث بواسطة إنزيم kinase A البروتيني، وتتضمن الطريقة إعطاء الحالة التي تحتاج لذلك مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية أو نموذج منه كما يتم تحديد ذلك في هذه الوثيقة.

- طريقة لعلاج مرض أو حالة تتضمن أو تنشأ عن نمو خلايا شاذة أو موت الخلايا المتوقفة بشكل شاذ في كائن ثديي، وتتضمن الطريقة إعطاء الكائن الثديي مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية أو نموذج منه كما يتم تحديد ذلك في هذه الوثيقة.

- طريقة لتثبيط إنزيم kinase A البروتيني، وتتضمن الطريقة تلامس إنزيم kinase مع مركب مثبط لإنزيم kinase له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa)

أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية أو نموذج منه كما يتم تحديد ذلك في هذه الوثيقة.

- طريقة لتعديل عملية خلوية (مثل إنقسام الخلية) بتثبيط فعالية إنزيم kinase A البروتيني باستخدام مركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية أو نموذج منه كما يتم تحديد ذلك في هذه الوثيقة.

- استخداماً لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للوقاية أو العلاج من حالة مرضية أو وضع ينشأ عن نمو الخلايا الشاذ وموت الخلايا المتوقفة بشكل شاذ.

- طريقة لعلاج مرض أو حالة تتضمن أو تنشأ عن نمو لخلايا شاذ في كائن ثدي، وتشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الثديي مركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة بمقدار فعال لتثبيط نمو الخلايا الشاذ أو موت الخلايا المتوقفة بشكل شاذ.

- طريقة لتسكين أو تقليل حدوث مرض أو حالة تتضمن أو تنشأ عن نمو الخلايا الشاذ أو موت الخلايا المتوقفة بشكل شاذ، وتتضمن الطريقة إعطاء الكائن الثديي مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة بمقدار فعال في تثبيط نمو الخلايا الشاذ.

- تركيبة صيدلانية تتضمن مركباً جديداً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة ومادة حالّة مقبولة صيدلانياً.

- مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة للاستخدام في الطب.

- استخدام لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للوقاية أو العلاج لأي من الحالات أو الأوضاع المرضية التي يتم الكشف عنها في هذه الوثيقة.

- طريقة للعلاج أو الوقاية من أي حالة أو وضع مرضي يتم الكشف عنه في هذه الوثيقة، وتتضمن الطريقة إعطاء المريض (مثل مريض يحتاج لذلك) مركباً (مثل مقدار فعال علاجياً) له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- طريقة لتسكين أو تقليل حدوث الحالة أو الوضع المرضي الذي يتم الكشف عنه في هذه الوثيقة، وتتضمن الطريقة إعطاء المريض (مثل مريض يحتاج لذلك) مركباً (مثل مقدار فعال علاجياً) له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- طريقة لتشخيص وعلاج حالة أو وضع مرضي يحدث بواسطة إنزيم kinase B البروتيني، وتتضمن الطريقة (١) فحص المريض لتحديد ما إذا كان المرض أو الحالة التي يعاني منها أو يمكن أن يعاني المريض هي مما يمكن أن يكون قابلاً للعلاج باستخدام مركب له فعالية ضد إنزيم kinase B البروتيني؛ و (٢) عندما يتم البيان أن المرض أو الحالة التي يعاني منها من المرض هي مما هو قابل لذلك، يتم بعدئذ إعطاء المريض مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- استخداماً لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للعلاج أو الوقاية من حالة أو وضع مرضي لدى مريض تم فحصه وتحديد أنه يعاني أو عرضة لخطر المعاناة من المرض أو الحالة التي يمكن أن تكون قابلة للعلاج بمركب له فعالية ضد إنزيم kinase B البروتيني.

- طريقة لتشخيص وعلاج حالة أو وضع مرضي يحدث بواسطة إنزيم kinase A البروتيني، وتتضمن الطريقة (١) فحص المريض لتحديد ما إذا كان المرض أو الحالة التي يعاني منها أو يمكن أن يعاني المريض هي مما يمكن أن يكون قابلاً للعلاج باستخدام مركب له فعالية ضد إنزيم kinase A البروتيني؛ و (٢) عندما يتم البيان أن المرض أو الحالة التي يعاني منها من المرض هي مما هو قابل لذلك، يتم بعدئذ إعطاء المريض مركباً له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة.

- استخداماً لمركب له الصيغة (I) أو (Ia) أو (Ib) أو (Ic) أو (Id) أو (II) أو (IIa) أو (III) أو (IV) أو (V) أو (VI) أو أي مجموعة فرعية منه كما يتم تحديدها في هذه الوثيقة لإنتاج دواء للعلاج أو الوقاية من حالة أو وضع مرضي لدى مريض تم فحصه وتحديد أنه يعاني أو عرضة لخطر المعاناة من المرض أو الحالة التي يمكن أن تكون قابلة للعلاج بمركب له فعالية ضد إنزيم kinase A البروتيني.

وقد تنطبق واحدة أو أكثر من الصور الضوئية في أي من تجميعاتها على أي واحدة أو أكثر من الصيغ I أو Ia أو Ib أو Ic أو II أو Iia أو Iib أو III أو أية مجموعة فرعية أو نموذج منها كما

جاء تعريفها في هذا النص، ولأي واحد أو أكثر من الجوانب التي يعرضـــها هـــذا الاختـــراع والمذكورة عاليه أو في أي موضع آخر منه.

(أ – ١): عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن $(R^7)C=C(R^6)$ وتكون E عبارة عن مجموعة أحادية أو ثنائية الحلقة تتصل من خلال ذرة nitrogen مع حلقة تحتوي على T، فإن A لا تحتـــوي علـــى مجموعة oxo الاستبدالية؛

(أ – ٢) تكون E عبارة عن مجموعة أخرى خلاف مجموعة indole غير المستبدلة أو التي بها استبدال؛

(أ – ٣) عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن N = CH؛ فإن $-S-(CH_2)_3-CONH_2$ أو $-S-(CH_2)_3-CN$.

(أ – ٤) عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن CH = N فإن $E-A(R^1)-NR^2R^3$ تكون مجموعة أخـــرى غير مجموعة $-NH-(CH_2)_n.N(CH_2CH_3)_2$ والتي فيها n عبارة عن ٢ أو ٣؛

(أ – ٥) عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن N = CN تكون $E-A(R^1)-NR^2R^3$ مجموعة أخرى غيـــر $-NH-(CH_2)_2.NH_2$ أو $-NH-(CH_2)_2.N(CH_3)_2$.

(ب – ١) قد تكون E عبارة عن مجموعة أخرى غير indole المســـتبدل أو الـــذي لـــيس بـــه استبدال، حيث A تكون متصلة بحلقة benzene في مجموعة indole .

(ب – ٢) عندما تكون E عبارة عن حلقة أحادية أو ثنائية متصلة من خلال ذرة nitrogen مـــع حلقة تحتوي على T، وعندما تكوّن R^2 وR^3 معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما ومع واحدة أو أكثر من الذرات من مجموعة أحادية الحلقة وغير متجانسة ومشبعة وتحتوي اختيارياً علـــى ذرة ثانية غير متجانسة، فإن J^1 - J^2 قد تكون مجموعة أخرى غير $(R^7)C=C(R^6)$.

(ب – ٣) قد يكون الشق $E\text{-}A(R^1)\text{-}NR^2R^3$ عبارة عن شق غير aminoalkylamino ، أو غير مجموعة alkylaminoalkylamino ،

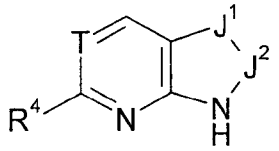
(ب – ٤) عندما تكون R^1 عبارة عن hydrogen فإن E قد تكون غير مجموعة G - X غير الحلقية.

٥ إشارات عامة وتعريفات:

تنطبق الإشارات العامة والتعريفات الآتية على كل من الشقوق A، وE، وJ^1، وJ^2، وT، وR^1 إلى R^9 وأي تعريف فرعي أو مجموعة فرعية أو نموذج منها، مالم يشير النص إلى غير ذلك.

وأي إشارات إلى الصيغة (I) سوف تستخدم هنا كإشارات للصيغ Ia وIb وIc وII وIIa وIIb وIII وأي مجموعة فرعية من المركبات ضمن الصيغة I أو نموذج منها، مالم يتطلب سياق النص ١٠ غير ذلك.

وفي هذه المواصفة فإن الإشارة إلى "مجموعة ثنائية الحلقة" التي تستخدم للدلالة على نقطة الاتصال بالمجموعة E تعني هنا – ما لم يشير النص إلى غير ذلك – الإشارة إلى المجموعة التالية:



١٥ وكما هو مستخدم في هذا النص، ومالم يشير النص إلى غير ذلك، فإن الإشارات إلى "مجموعة حلقية كربونية" أو "مجموعة حلقية غير متجانسة" تضم هنا كلاً من النظم الحلقية العطرية وغير العطرية. وبصفة عامة فإن تلك المجموعات تكون إما أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، وقد تحتوي – مثلاً – على ٣ – ١٢ ذرات حلقية، وغالباً ٥ – ١٠ ذرات حلقية. ومن الأمثلة على

المجموعات أحادية الحلقة تلك المجموعات التي تحتوي على ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ ذرات حلقية، والأغلب ٣-٧ ذرات، ويفضل ٥ أو ٦ ذرات حلقية. ومن الأمثلة على المجموعات ثنائية الحلقة تلك التي تحتوي على ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ ذرة حلقية، والأغلب ٩ أو ١٠ ذرات.

ويمكن أن تكون المجموعات الكربونية الحلقية أو المجموعات الحلقية غير المتجانسة عبارة عن مجموعات aryl أو aryl غير متجانس وتحتوي على ٥-١٢ ذرات حلقية، وغالباً من ٥ - ١٠ ذرات حلقية. ويشير الاصطلاح "aryl " المستخدم هنا إلى مجموعة كربونية حلقية ذات خصائص عطرية، بينما يشير الإصطلاح "aryl غير متجانس" إلى مجموعة حلقية غير متجانسة ذات خصائص عطرية. وتضم الاصطلاحات "aryl " و"aryl غير متجانس" النظم الحلقية المعقدة (مثل النظم ثنائية الحلقة) والتي تكون فيها واحدة أو أكثر من الحلقات عبارة عن حلقات غير عطرية، شريطة أن تكون هناك حلقة عطرية واحدة على الأقل. وفي مثل تلك النظم متعددة الحلقات قد تكون المجموعة متصلة بواسطة حلقة عطريبة أو حلقة غير عطرية. وقد تكون مجموعات aryl أو aryl غير المتجانس عبارة عن مجموعات أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، ويمكن أن تكون غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة مجموعة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال مثل R^{10} كما جاء تعريفها في هذا النص.

ويضم الاصطلاح "مجموعة غير عطرية" تلك النظم الحلقية غير المشبعة والتي لا تتميز بالخصائص العطرية، وأيضاً النظم الحلقية الكربونية والنظم الحلقية غير المتجانسة والمشبعة جزئياً أو كلياً. ويشير الاصطلاح "غير مشبعة" و"مشبعة جزئياً" إلى تلك الحلقات التي تحتوي هياكلها على ذرات تشارك في أكثر من رابطة واحدة من روابط التكافؤ، أي الحلقات التي تحتوي على رابطة عديدة واحدة على الأقل مثل رابطة C = C، أو C ≡ C، أو N = C. ويشير الاصطلاح "مشبعة كلياً" إلى تلك الحلقات التي لا توجد بين ذراتها المتعددة أية روابط متعددة.

وتشتمل المجموعات الكربونية الحلقية المشبعة على مجموعات cycloalkyl كما جاء تعريفها أدناه. وتشتمل المجموعات الكربونية الحلقية المشبعة جزئياً على مجموعات cycloalkenyl كما سيأتي تعريفها أدناه مثل cyclopentenyl ، وcycloheptenyl ، وcyclooctenyl .

ومن الأمثلة على مجموعات aryl غير المتجانسة المجموعات الأحادية الحلقة أو المجموعات ثنائية الحلقة والتي تحتوي على ٥ - ١٢ ذرات حلقية، وغالباً من ٥ - ١٠ ذرات. ويمكن - على سبيل المثال أن تكون مجموعة aryl غير المتجانس عبارة عن حلقة أحادية بها ٥ أو ٦ ذرات، أو عبارة عن هيكل لحلقة ثنائية، أي هيكل ثنائي الحلقة يتشكل عند إندماج حلقات بها ٥ - ٦ ذرات، أو إندماج اثنتين من الحلقات المحتوية على ٦ ذرات مندمجة. وقد تحتوي كل حلقة على حوالي ٤ ذرات غير متجانسة تختار نمطياً من nitrogen والكبريت sulphur وoxygen . وبشكل نمطي تحتوي حلقة aryl غير المتجانس على ٣ ذرات غير متجنسة، وغالباً ٢، أي مثلاً ذرة واحدة غير متجانسة. وفي أحد النماذج تحتوي حلقة aryl غير المتجانسة على ذرة nitrogen حلقية واحدة على الأقل. ويمكن أن تكون ذرة nitrogen في حلقات aryl غير المتجانس عبارة عن ذرات قاعدية كما في حالة imidazole أو pyridine ، أو غير قاعدة بشكل أساسي كما في حالة indole أو pyrrole nitrogen . وبصفة عامة فإن عدد ذرات nitrogen القاعدية الموجودة في مجموعة aryl غير المتجانسة، بما في ذلك أي من مستبدلات مجموعة amino في الحلقة، تكون أقل من خمسة.

وهناك أمثلة على مجموعات aryl غير المتجانس، والمحتوية على ٥ ذرات، وهذه تشتمل - دون حصر - على مجموعات pyrrole ، وfuran ، وthiophene ، وimidazole ، وfurazan ، وoxazole ، وoxadiazole ، وoxatriazole ، وisoxazole ، وthiazole ، وisothiazole ، وpyrazole ، وtriazole ، وtetrazole .

ومن الأمثلة على مجموعات aryl غير المتجانس، والمحتوية على ٦ ذرات تلك التي تضم - دون حصر - pyridine ، وpyrazine ، وpyridazine ، و pyrimidine ، وtriazine .

ويمكن - على سبيل المثال - أن تكون مجموعة aryl غير المتجانسة ثنائية الحلقة عبارة عن مجموعة مختارة من:

أ- حلقة benzene مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

ب- حلقة pyridine مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

ج- حلقة pyrimidine مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

د- حلقة pyrrole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

ه- حلقة pyrazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

و- حلقة بيرازين مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ز- حلقة imidazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ح- حلقة oxazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ط- حلقة oxazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ي- حلقة thiazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ك- حلقة isothiazole مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ ذرة حلقية غير متجانسة؛

ل- حلقة thiophene مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

م- حلقة furan مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

ن- حلقة cyclohexyl مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة؛

س- حلقة cyclopentyl مندمجة مع حلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي على ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية غير متجانسة.

وهناك أمثلة محددة على مجموعات aryl غير المتجانسة وثنائية الحلقة والتي تحتوي على حلقات بها ٥ ذرات مندمجة مع حلقة بها ٥ ذرات، ومن هذه الأمثلة - دون حصر - مجموعات :

benzfuran, benzthiophene, benzimidazole, benzoxazole, benzisoxazole, benzthiazole, benzisothiazole, isobenzofuran, indole, isoindole, indolizine, indoline, isoindoline, purine;

(مثل adenine و guanine)، و indazole ، و benzodioxole ، و pyrazole و pyridine .

٥ وهناك أمثلة محددة على مجموعات aryl غير المتجانسة وثنائية الحلقة والتي تحتوي على اثنين من الحلقات المندمجة التي بها ٦ ذرات، وهذه تشتمل – دون حصر – على مجموعات :

quinoline, isoquinoline, chroman, thiochroman, chromene, isochromene, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizine, benzoxazine, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phthalazine, naphthyridine and pteridine .

١٠ ومن الأمثلة على مجموعات aryl متعدد الحلقات وaryl غير المتجانس والتي تحتوي على حلقة عطرية وحلقة غير عطرية، تلك التي تضم مجموعات :

tetrahydronaphthalene, tetrahydroisoquinoline, tetrahydroquinoline, dihydrobenzthiene, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine, benzo[1,3]dioxole, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, indoline and indane.

١٥ ومن الأمثلة على مجموعات aryl الكربونية الحلقية تلك التي تضم مجموعات :

. phenyl, naphthyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl

ومن الأمثلة على المجموعات الحلقية غير المتجانسة وغير العطرية تلك التي تضم مجموعات غير مستبدلة أو بها استبدال (بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعان R^{10}) وتحتوي على ٣ – ١٢

ذرة، ونمطياً ٤ - ١٢ ذرة، وغالباً ٥ - ١٠ ذرات. ومثل تلك المجموعات يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية الحلقة وتحتوي مثلاً بشكل نمطي على ١ - ٥ ذرات حلقية غير متجانسة (والأغلب ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ ذرات حلقية غير متجانسة)، وهذه تختار نمطياً من nitrogen وoxygen والكبريت sulphur .

وعندما تكون ذرة الكبريت sulphur موجودة فإنها تأخذ الشكل -S-، أو -S(O)-، أو -$S(O)_2$-، ويعتمد ذلك على طبيعة الذرات والمجموعات المجاورة لها.

ويمكن للمجموعات الحلقية غير المتجانسة أن تحتوي - مثلاً - على شقوق ether حلقي cyclic ether (مثل تلك الموجودة في tetrahydrofuran وdioxane)، وشقوق thioether الحلقية (مثل تلك الموجودة في tetrahydrothiophene وdithiane)، وشقوق amine الحلقية (مثل pyrrolidine)، وشقوق amide الحلقية (مثل pyrrolidone)، وشقوق urea الحلقية (مثل imidazolidin-2-one)، وشقوق thiourea الحلقية، وthioamides الحلقية، وthioesters الحلقية، وشقوق ester الحلقية (مثل butyrolactone)، وsulphones الحلقية (مثل sulpholane وsulpholene)، وsulphoxides الحلقية، و sulphonamides الحلقية، وتجميعة من ذلك (أي مثلاً morpholine وthiomorpholine ، مع أكسيد الكبريت sulphur وثاني أكسيد الكبريت sulphur الموجودان بهما).

وتشتمل أمثلة المجموعات الحلقية غير المتجانسة أحادية الحلقة وغير العطرية على مجموعات حلقية غير متجانسة أحادية الحلقة بها ٥ و٦ و٧ ذرات. ومن الأمثلة المحددة على ذلك :

morpholine, thiomorpholine and its S-oxide and S,S-dioxide (particularly thiomorpholine), piperidine (e.g. 1-piperidinyl, 2-piperidinyl 3-piperidinyl and 4-piperidinyl), N-alkyl piperidines such as N-methyl piperidine, piperidone, pyrrolidine

(e.g. 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl and 3-pyrrolidinyl), pyrrolidone, azetidine, pyran (2H-pyran or 4H-pyran), dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazole, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dioxane, tetrahydropyran (e.g. 4-tetrahydro pyranyl), imidazoline, imidazolidinone, oxazoline, thiazoline, 2-pyrazoline, pyrazolidine, piperazone, piperazine, and N-alkyl piperazines such as N-methyl piperazine, N-ethyl piperazine and N-isopropylpiperazine.

وبصفة عامة فإن المجموعات الحلقية غير المتجانسة وغير العطرية المفضلة تضم مجموعات pyridine ، وpyrrolidine ، azetidine ، وmorpholine ، piperazine ، N-alkyl piperazines.

ومن الأمثلة على المجموعات الكربونية الحلقية غير العطرية تلك التي تضم مجموعات السيكلو ألكان مثل مجموعات cyclohexyl وcyclopentyl ، وcycloalkenyl مثل مجموعات cyclopentenyl وcyclohexenyl ، وcycloheptenyl ، وcyclooctenyl ، وأيضاً :

cyclohexadienyl ، وcyclooctatetraene ، و tetrahydronaphthenyl ، وdecalinyl .

والمجموعات الكربونية الحلقية غير العطرية المفضلة هي عبارة عن مجموعات بها حلقات أحادية، ويفضل أكثر تلك التي تحتوي على حلقات أحادية مشبعة.

وهناك أمثلة نمطية عبارة عن حلقات كربونية مشبعة بها ٣، ٤، ٥، ٦- ذرات، مثل حلقات cyclopentyl وcyclohexyl التي بها استبدال اختياري.

وهناك مجموعة فرعية من المجموعات الحلقية الكربونية غير العطرية، وهذه تشتمل على مجموعات أحادية الحلقة غير مستبدلة أو بها استبدال (بواسطة مجموعة أو أكثر من مجموعات

R^{10})، وتحديداً المجموعات المشبعة أحادية الحلقة مثل مجموعات cycloalkyl . ومن الأمثلة على تلك المجموعات:

cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl; more typically cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, particularly cyclohexyl.

وهناك أمثلة أخرى على المجموعات الحلقية غير العطرية، وهذه تشتمل على النظم الحلقية المحتوية على قنطرة مثل نظم bicycloalkanes and azabicycloalkanes ، رغم أن تلك النظم الحلقية المقنطرة تعد بصفة عامة أقل تفضيلاً. ويقصد بـ "النظم الحلقية المقنطرة" تلك النظم التي تتشارك فيها حلقتان في أكثر من ذرتين، راجع على سبيل المثال :

Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

ومن الأمثلة على النظم الحلقية المقنطرة:

bicyclo[2.2.1]heptane, aza-bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, aza-bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.1]octane and aza-bicyclo[3.2.1]octane.

وعند الإشارة إلى المجموعات الكربونية الحلقية والمجموعات الحلقية غير المتجانسة، فإن الحلقة الكربونية أو الحلقة غير المتجانسة في تلك المجموعات تكون – ما لم يشار في النص إلى غير ذلك – عبارة عن حلقة ليس بها استبدال أو بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال R^{10} المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، ومونو أو داى – C_{1-4} amino heteroaryl ، ومجموعات حلقية كربونية

ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-١٢ ذرة حلقية؛ ومجموعة R^b - R^a حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2، وR^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية كربونية ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-١٢ ذرة حلقية، وتكون مجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

halogen, hydroxy, trifluoromethyl , cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino;

ومجموعات حلقية كربونية ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣ - ١٢ ذرة حلقية، وهنا تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة heteroaryl C_{1-8} مستبدلة اختيارياً بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$؛

R^c تختار من hydrogen و heteroaryl C_{1-4} ؛ و

X^1 عبارة عن O أو S، أو NR^c، وX^2 عبارة عن =O، أو =S، أو =NR^c.

وفي الحالات التي تشتمل فيها مجموعة الاستبدال R^{10} على مجموعة حلقية كربونية أو حلقية غير متجانسة، فإن تلك المجموعة الحلقية الكربونية أو المجموعة الحلقية غير المتجانسة المذكورة قد تكون غير مستبدلة أو يكون بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات R^{10} الاستبدالية. وفي إحدى المجموعات الفرعية لمركبات الصيغة (I) فإن مجموعات الاستبدال الإضافية R^{10} قد تشتمل على مجموعات كربونية حلقية أو حلقية غير متجانسة، وهذه تكون نمطياً غير مستبدلة. وفي مجموعة أخرى فرعية لمركبات الصيغة (I) فإن المستبدلات الإضافية

المذكورة لا تحتوي على مجموعات كربونية حلقية أو مجموعات حلقية غير متجانسة وإنما تختار من المجموعات المدرجة عاليه في تعريف R^{10}.

وقد لا تختار مجموعات الاستبدال R^{10} بحيث لا تحتوي على أكثر من ٢٠ ذرة غير hydrogen ، وعلى سبيل المثال لا يزيد عدد الذرات غير hydrogen فيها عن ١٥ ذرة، بمعنى أن تحتوي على عدد من تلك الذرات لا يزيد عن ١٢ أو ١٠ أو ٩ أو ٨ أو ٧ أو ٦ أو ٥ ذرات غير hydrogen .

وهناك واحدة من المجموعات الفرعية للمستبدلات R^{10} تمثلها المجموعة R^{10a} التي تتكون من مستبدلات تختار من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، ومجموعات carboxy وحلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-٧ ذرات حلقية؛ ومجموعة R^a-R^b التي فيها R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو OC(O)، أو $NR^cC(O)$، أو $OC(NR^c)$، أو C(O)O، أو $C(O)NR^c$، أو OC(O)O، أو $NR^cC(O)O$، أو $OC(O)NR^c$، أو $NR^cC(O)NR^c$، أو S ، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وتكون R^b مختارة من hydrogen ومجموعات كربونية حلقية ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، ومجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، وnitro ، وcarboxy ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، ومجموعات carboxy وحلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، وفيها تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة heteroaryl C_{1-8} مستبدلة اختيارياً بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو OC(O)، أو $NR^cC(O)$، أو $OC(NR^c)$، أو C(O)O، أو $C(O)NR^c$، أو OC(O)O، أو $NR^cC(O)O$، أو $OC(O)NR^c$، أو $NR^cC(O)NR^c$؛

R^c تختار من hydrogen و C_{1-4} heteroaryl .

وهناك مجموعة أخرى فرعية للمستبدلات R^{10} تمثلها مجموعة R^{10b}، وهذه تتكون من مستبدلات تختار من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وamino ، وmono- or di- C_{1-4} hydrocarbylamino ، وcyclopropylamino ، ومجموعات كربونية حلقية، ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية؛ ومجموعة R^a-R^b التي فيها R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو OC(O)، أو $NR^cC(O)$، أو $OC(NR^c)$، أو C(O)O، أو $C(O)NR^c$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وتكون R^b مختارة من hydrogen ، ومجموعات كربونية حلقية، ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، وتكون مجموعة C_{1-8} heteroaryl بها استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من hydroxy ، oxo ، وhalogen ، وcyano ، وamino ، و

mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، ومجموعات carboxy أو حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، وفيها تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة C_{1-8} heteroaryl مستبدلة بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2؛ شريطة أن R^a لا تمثل رابطة عندما تكون R^b عبارة عن hydrogen ؛

R^c تختار من hydrogen و C_{1-4} alkyl .

وهناك مجموعة أخرى فرعية من مستبدلات R^{10} تمثلها المجموعة R^{10c} التي تتكون من مجموعات استبدال تختار من:

- halogen ،

- hydroxy ،

- trifluoromethyl ،

- cyano ،

- amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino ،

- cyclopropylamino ،

- مجموعات كربونية أحادية الحلقة ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، ومن هذه الذرات تختار صفر أو ١ أو ٢ ذرة من O، وN، وS، ويختار الباقي من ذرات الكربون، وحيث تكون المجموعات الكربونية أحادية الحلقة والمجموعات الحلقية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة مجموعات استبدال تختار من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وmethoxy ؛ ومجموعة R^a- R^b؛

- R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو OC(O)، أو $NR^cC(O)$، أو $OC(NR^c)$، أو C(O)O، أو $C(O)NR^c$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛

- R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات كربونية أحادية الحلقة ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية، ومن هذه الذرات نختار صفر أو ١ أو ٢ ذرة من O، وN، وS، ويختار الباقي من ذرات الكربون، وحيث تكون المجموعات الكربونية أحادية الحلقة والمجموعات الحلقية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وmethoxy ؛

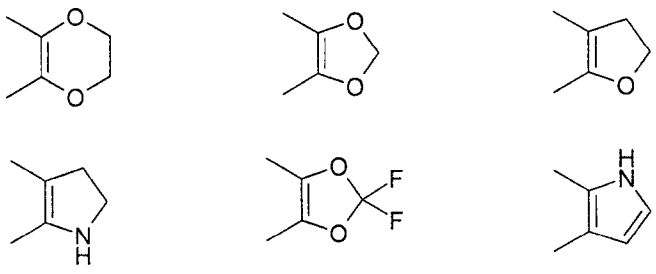
- R^b تختار بشكل إضافي من مجموعة heteroaryl C_{1-8} التي بها استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ،

cyano و ، amino و ، mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino و ، ومجموعات كربونية أحادية الحلقة، ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات حلقية منها صفر أو ١ أو ٢ ذرة تختار من O، وN، وS، ويختار الباقي من ذرات الكربون، وحيث تكون المجموعات الحلقية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وmethoxy ، وحيث تكون ذرة واحدة أو ذرتين من ذرات الكربون في مجموعة C_{1-8} hydrocarbyl مستبدلة اختيارياً بواسطة O، أو S، أو NR^c؛ شريطة ألا تكون R^a عبارة عن رابطة عندما تمثل hydrogen R^b ؛

- R^c تختار من hydrogen وC_{1-4} alkyl .

وعندما تحتوي المجموعات الحلقية الكربونية أو المجموعات الحلقية غير المتجانسة على زوج من المستبدلات في ذرات حلقة مجاورة فإن تلك المستبدلات قد تكون مرتبطة مع بعضها لتكوين مجموعة حلقية. وعلى سبيل المثال فإن زوج من المستبدلات المتجاورة على ذرات كربون متجاورة في حلقة قد يكون مرتبط عن طريق واحد أو أكثر من الذرات غير المتجانسة، ويكون به استبدال اختياري بواسطة مجموعة alkyl لتكوين مجموعة مندمجة من مجموعات :

oxa-, dioxa-, aza-, diaza- or oxa-aza-cycloalkyl. ومن الأمثلة على تلك المجموعات الاستبدالية المرتبطة ما يلي:



ومن الأمثلة على مستبدلات halogen fluorine ، وchlorine ، وbromine ، وiodine ، ويفضل منها تحديداً fluorine وchlorine .

وفي تعريف مركبات الصيغة I أعلاه، وكما هو مستخدم فيما بعد، فإن الاصطلاح "heteroaryl" هو اصطلاح عام يضم المجموعات الأليفاتية والمجموعات غير الحلقية والمجموعات العطرية التي يتكون هيكلها أساساً من الكربون وتتكون من ذرات الكربون وhydrogen ، ما لم يذكر خلاف ذلك.

وفي حالات معينة، وكما جاء تعريف ذلك في النص، فإن واحدة أو أكثر من ذرات الكربون المكونة للهيكل الكربوني قد تكون مستبدلة بواسطة ذرة معينة أو بمجموعة من الذرات.

وهناك أمثلة على مجموعات heteroaryl ، وهذه تشتمل على مجموعات :

alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, carbocyclic aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, and carbocyclic aralkyl, aralkenyl and aralkynyl .

ومثل هذه المجموعات يمكن أن تكون غير مستبدلة، أو قد يكون بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال التي جاء تعريفها في هذا النص. وتنطبق الأمثلة والإشارات المذكورة أدناه على مجموعات heteroaryl الاستبدالية أو مجموعات استبدالية تحتوي على heteroaryl ، وذلك حسب الإشارات الواردة في تعريفات مجموعات الاستبدال الخاصة بمركبات الصيغة I ومجموعاتها الفرعية، ما لم يشير النص إلى غير ذلك.

وبصفة عامة، وعلى سبيل المثال، فإن مجموعة heteroaryl يمكن أن تحتوي على ٨ ذرات كربون، ما لم يتطلب سياق النص خلاف ذلك. وضمن المجموعة الفرعية لـheteroaryl المحتوي على ١-٨ ذرة كربون فإن الأمثلة المحددة على ذلك هي مجموعات heteroaryl C_{1-6}

مثل heteroaryl C_{1-4} (أي مثلاً مجموعات heteroaryl C_{1-3} ، أو مجموعات heteroaryl C_{1-2}). ومن الأمثلة المحددة على ذلك أية قيم فردية أو مجمعة من القيم المختارة من مجموعات heteroaryl المحتوية على C_1، C_2، C_3، C_4، C_5، C_6، C_7، C_8.

وعند استخدام الاصطلاح "heteroaryl مشبع" سواء جاء في النص بمفرده أو بالترافق مع المقطع الأخير "oxy " (مثل hydrocarbyloxy) فإن ذلك يشير هنا إلى مجموعة هيدروكربونية غير عطرية لا تحتوي على روابط متعددة مثل C = C و C ≡ C.

ومن مجموعات heteroaryl الخاصة تلك المجموعات من heteroaryl المشبع مثل مجموعات alkyl وcycloalkyl التي جاء التعريف بها في هذا النص.

ويغطي الاصطلاح "alkyl " كلاً من مجموعات alkyl ذات السلسلة المستقيمة والسلسلة المتفرعة. وهناك أمثلة على مجموعات alkyl تضم :

methyl , ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2-methyl butyl, 3-methyl butyl, and n-hexyl ;

وأيزومرات تلك المجموعات. وضمن مجموعات alkyl الفرعية التي تحتوي على ١-٨ ذرات كربون فإن الأمثلة المحددة على ذلك تشتمل هنا على مجموعات alkyl C_{1-6} ، مثل alkyl C_{1-4} (أي مثلاً مجموعات alkyl C_{1-3} أو مجموعات alkyl C_{1-2}).

ومن الأمثلة على مجموعات cycloalkyl تلك المجموعات المشتقة من :

وضمن cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cycloheptane المجموعة الفرعية cycloalkyl فإن مجموعة cycloalkyl سوف تحتوي على ٣-٨ ذرات كربون، ومن الأمثلة المحددة على ذلك مجموعات cycloalkyl C_{3-6} .

وتشتمل أمثلة مجموعات alkenyl - دون حصر - على:

ethenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, butenyl, buta-1,4-dienyl, pentenyl, and hexenyl.

وضمن مجموعات alkyl الفرعية تحتوي مجموعة alkenyl على ٢-٨ ذرات كربون، ومن الأمثلة المحددة على ذلك مجموعات alkenyl C_{2-6} مثل مجموعات ألكينيل C_{2-4}.

وتشتمل أمثلة مجموعات cycloalkenyl - دون حصر - على:

cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl and cyclohexenyl

وضمن المجموعات الفرعية cycloalkenyl تحتوي مجموعات cycloalkenyl على ٣-٨ ذرات كربون، ومن الأمثلة المحددة على ذلك مجموعات cycloalkenyl C_{3-6} .

وتشتمل أمثلة مجموعات alkynyl - دون حصر - على :

ethynyl and 2-propynyl (propargyl) وضمن مجموعات alkynyl الفرعية المحتوية على ٢-٨ ذرات كربون هناك أمثلة محددة على ذلك ومنها alkynyl C_{2-6} مثل مجموعات alkynyl C_{2-4} .

وتشتمل أمثلة مجموعات aryl الكربونية الحلقية على مجموعات phenyl ، وnaphthyl ، وindane ، وindene ، المستبدلة وغير المستبدلة.

وتشتمل أمثلة على مجموعات:

cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, carbocyclic aralkyl, aralkenyl and aralkynyl وهـذه تشتمل على مجموعات :

phenethyl, benzyl, styryl, phenylethynyl, cyclohexylmethyl , cyclopentylmethyl , cyclobutylmethyl , cyclopropylmethyl and cyclopentenylmethyl .

ويمكن أن يكون بمجموعة heteroaryl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختـارة مـن hydroxy ، وoxo ، وalkoxy ، وcarboxy ، وhalogen ، وcyano ، وnitro ، وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ، ومجموعات كربونيـة أحاديـة وثنائية الحلقة، ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-١٢ ذرة حلقيـة (نمطيـاً ٣-١٠ ذرات، والأغلب ٥-١٠ ذرات). وتشتمل مجموعات الاستبدال المفضلة على halogen مثل fluorine . لذلك فإن مجموعة heteroaryl المستبدلة يمكن مثلاً أن تكون معالجة جزئيـاً بـ fluorine أو perfluorinated مثـل difluoromethyl أو trifluoromethyl . وفـي أحـد النمـاذج تشـتمل مجموعات الاستبدال على مجموعات كربونية أحادية الحلقة ومجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-٧ ذرات.

وقد تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة heteroaryl مستبدلة اختيارياً بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$ (أو مجموعة فرعية من تلك المجموعات)، حيث X^1 وX^2 هي كما جاء تعريفها سابقاً، وذلك شريطة أن تبقـى ذرة كربون واحدة على الأقل في مجموعة heteroaryl . وعلى سبيل المثال، يمكن استبدال ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ ذرات كربون في مجموعة hydrocarbyl بواسطة واحدة من الذرات المجموعات المدرجة، وتكون الذرات أو المجموعات الاستبدالية متشابهة أو مختلفة. وبصفة عامة فإن عـدد

ذرات الكربون الخطية أو الهيكلية المستبدلة يتناظر هنا مع عدد الذرات الخطية أو الهيكلية في المجموعة المستبدلة لتلك الذرات. ومن الأمثلة على تلك المجموعات :

ethers and thioethers (C replaced by O or S), amides, esters, thioamides and thioesters (C-C replaced by $X^1C(X^2)$ or $C(X^2)X^1$), sulphones and sulphoxides (C replaced by SO or SO_2), amines (C replaced by NR^c).

وهناك أمثلة أخرى تشتمل على ureas والكربونات وcarbamates (C - C - C مستبدلة بواسطة $(X^1C(X^2)X^1$.

وعندما تحتوي مجموعة amino على اثنين من مستبدلات heteroaryl فإنها قد ترتبط مع بعضها، ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما، واختيارياً مع ذرة أخرى غير متجانسة مثل nitrogen، أو الكبريت sulphur ، أو oxygen ، وذلك لتكوين هيكل حلقي به ٤-٧ ذرات حلقية.

ويشير الاصطلاح "aza-cycloalkyl " المستخدم في هذا النص إلى مجموعة cycloalkyl تم فيها استبدال واحدة من ذرات الكربون الحلقية بذرة nitrogen . وعلى ذلك فإن أمثلة مجموعات aza-cycloalkyl تضم هنا piperidine وpyrrolidine . ويشير الاصطلاح "oxa-cycloalkyl " المستخدم في هذا النص إلى مجموعة cycloalkyl مستبدل فيها واحدة من ذرات الكربون الحلقية بذرة oxygen . وعلى ذلك فإن الأمثلة على مجموعات oxa-cycloalkyl تضم هنا tetrahydrofuran وtetrahydropyran . وبطريقة مشابهة فإن المصطلحات "diaza-cycloalkyl"، و"dioxa-cycloalkyl "، و"aza-oxa-cycloalkyl " تشير على التوالي إلى مجموعات cycloalkyl تستبدل فيها اثنتان من ذرات الكربون الحلقية بواسطة ذرتين من ذرات nitrogen ، أو بواسطة ذرتين من ذرات oxygen ، أو بواسطة ذرة nitrogen واحدة مع ذرة oxygen واحدة.

ويشتمل التعريف "R^b - R^a" المستخدم هنا نسبة إلى المستبدلات الموجودة على شق كربوني حلقي أو على شق حلقي غير متجانس، أو نسبة إلى مستبدلات أخرى موجودة في مواقع أخرى على مركبات الصيغة (I)، وذلك على مركبات تختار فيها R^a من رابطة، O, CO، أو OC(O)، أو SC(O)، أو $NR^cC(O)$، أو OC(S)، أو SC(S)، أو $NR^cC(S)$، أو $OC(NR^c)$ ، أو $SC(NR^c)$، أو $NR^cC(NR^c)$، أو C(O)O، أو C(O)S، أو $C(O)NR^c$، أو C(S)O ، أو C(S)S، أو $C(S) NR^c$، أو $C(NR^c)O$، أو $C(NR^c)S$، أو $C(NR^c)NR^c$، أو OC(O)O ، أو SC(O)O ، أو $NR^cC(O)O$ ، أو OC(S)O ، أو SC(S)O ، أو $NR^cC(S)O$ ، أو $OC(NR^c)O$ ، أو $SC(NR^c)O$، أو $NR^cC(NR^c)O$، أو OC(O)S، أو SC(O)S، أو $NR^cC(O)S$ ، أو OC(S)S ، أو SC(S)S ، أو $NR^cC(S)S$، أو $OC(NR^c)S$، أو $SC(NR^c)S$، أو $NR^cC(NR^c)S$، أو $OC(O)NR^c$، أو $SC(O)NR^c$، أو NR^c $NR^cC(O)$، أو $OC(S)NR^c$، أو $SC(S)$ NR^c، أو $NR^cC(S)NR^c$، أو $OC(NR^c)NR^c$أو $SC(NR^c)NR^c$، أو $NR^cC(NR^cNR^c$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c ، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2، حيث R^c هي كما جاء تعريفها من قبل.

ويمكن أن يكون الشق R^b عبارة عن hydrogen ، أو قد يكون مجموعة مختارة من مجموعات كربونية حلقية أو مجموعات حلقية غير متجانسة بها ٣-١٢ ذرة حلقية (نمطياً ٣-١٠، والأغلب ٥-١٠)، ومجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري كما جاء التعريف بذلك من قبل. وهناك أمثلة على مجموعات heteroaryl والمجموعات الكربونية الحلقية والمجموعات الحلقية غير المتجانسة، وهذه تم ذكرها عاليه.

وعندما تكون R^a عبارة عن O وتكون R^b عبارة عن مجموعة heteroaryl C_{1-8} فإن R^a وR^b يكوّنان معاً مجموعة hydrocarbyloxy . وتضم مجموعات hydrocarbyloxy المفضلة hydrocarbyloxy مشبع مثل alkoxy (مثل alkoxy C_{1-6} ، وغالباً alkoxy C_{1-4} مثل ethoxy

و methoxy ، وتحديداً methoxy)، و cycloalkoxy (مثل cycloalkoxy C_{3-6} مثل cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy) و alkoxy cycloalkyl (مثل C_{3-6} cycloalkyl – alkoxy – C_{1-2} ، أي مثلاً cyclopropylmethoxy).

ويمكن أن تستبدل مجموعات hydrocarbyloxy بواسطة مجموعة استبدال مختلفة كما جاء التعريف بها في هذا النص. وعلى سبيل المثال يمكن استبدال مجموعات alkoxy بواسطة halogen (كما في حالة difluoromethoxy and trifluoromethoxy)، و hydroxy (كما في حالة hydroxyethoxy)، و alkoxy C_{1-2} (كما في حالة methoxyethoxy)، و alkyl C_{1-2} – hydroxy (كما في hydroxyethoxyethoxy)، أو مجموعة حلقية (مثل مجموعة cycloalkyl أو مجموعة حلقية غير متجانسة وغير عطرية كما تم التعريف بها من قبل). ومن الأمثلة على مجموعات alkoxy التي تحمل مجموعات حلقية غير متجانسة وغير عطرية كمادة للاستبدال تلك المجموعات التي فيها تكون المجموعة الحلقية غير المتجانسة عبارة عن مجموعة أمين حلقي مشبعة مثل :

morpholine, piperidine, pyrrolidine, piperazine, C_{1-4}-alkyl-piperazines, C_{3-7}-cycloalkyl-piperazines, tetrahydropyran or tetrahydrofuran .

وتكون مجموعة الalkoxy عبارة عن مجموعة alkoxy C_{1-4} ، وبتحديد أكثر مجموعة C_{1-3} alkoxy مثل methoxy ، أو ethoxy ، أو n-propoxy.

وقد تكون مجموعات alkoxy مستبدلة – مثلاً – بواسطة مجموعة أحادية الحلقة مثل pyrrolidine ، و piperidine ، و morpholine ، و piperazine ، ومشتقات تلك المجموعات التي بها استبدال بـ nitrogen مثل. N– benzyl ، و acyl N- C_{1-4} ، و N-C_{1-4} alkoxycarbonyl .

وتشتمل الأمثلة المحددة على pyrrolidine و ethoxy ، وpiperidine و ethoxy ، وpiperazine و ethoxy .

وعندما تكون R^a عبارة عن رابطة، وتكون R^b عبارة عن مجموعة C_{1-8} heteroaryl ، فإن الأمثلة على مجموعات R^a - R^b heteroaryl تكون تلك التي تم التعريف بها من قبل. وقد تكون مجموعات heteroaryl مشبعة مثل cycloalkyl وalkyl مثل Methyl ، وethyl ، وcyclopropyl . ويمكن أن تكون مجموعات heteroaryl (مثل alkyl) مستبدلة بواسطة مجموعات مختلفة وذرات مختلفة كما تم التعريف بها في هذا النص. ومن الأمثلة على مجموعات alkyl التي بها استبدال تلك التي تضم مجموعات alkyl التي بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من ذرات halogen مثل fluorine وchlorine تشتمل الأمثلة المحددة على bromoethyl, chloroethyl, difluoromethyl , 2,2,2-trifluoroethyl، ومجموعات perfluoroalkyl مثل trifluoromethyl)، أو hydroxy (مثل hydroxymethyl and hydroxyethyl)، وC_{1-8} acyl oxy (مثل acetoxymethyl and benzyloxymethyl)، وamino ، وmono- and dialkylamino (مثل aminoethyl, methyl aminoethyl, dimethyl aminomethyl , dimethyl aminoethyl and *tert*-butylaminomethyl)، وalkoxy (مثل C_{1-2} alkoxy أي مثلاً methoxy كما في methoxyethyl)، ومجموعات حلقية مثل مجموعات cycloalkyl ، ومجموعات aryl ، ومجموعات aryl غير المتجانس، والمجموعات الحلقية غير المتجانسة وغير العطرية والتي جاء تعريفها من قبل في هذا النص.

وهناك أمثلة محددة على مجموعات alkyl التي بها استبدال بواسطة مجموعة حلقية، وهي مجموعات تكون فيها المجموعة الحلقية عبارة عن أمين حلقي مشبع مثل morpholine ، أو piperidine ، أو pyrrolidine ، أو piperazine ، أو C_{1-4}-alkyl-piperazines ، أو :

alkyl مجموعـــة وتكون ،C_{3-7}-cycloalkyl-piperazines, tetrahydropyran or tetrahydrofuran
عبارة عن alkyl C_{1-4} ونمطياً alkyl C_{1-3} مثل Methyl أو ethyl أو n-propyl . ومن الأمثلة
المحددة على مجموعات alkyl المستبدلة بمجموعة حلقية تلك التي تضم :

pyrrolidinomethyl , pyrrolidinopropyl, morpholinomethyl , morpholinoethyl,
morpholinopropyl, piperidinylmethyl , piperazinomethyl ;

وأشكال تلك المجموعات التي تستبدل فيها N كما جاء تعريفها في هذا النص.

ومن الأمثلة المحددة على مجموعات alkyl المستبدلة بواسطة مجموعـــات aryl ومجموعـــات
aryl غير متجانس: benzyl, phenethyl and pyridylmethyl .

وعندما تكون R^a عبارة عن $SO^2 NR^c$، فإن R^b يمكن أن تكون – مثلاً – hydrogen أو مجموعة
heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري، أو مجموعة كربونية حلقية أو مجموعـــة حلقيـــة غيـــر
متجانسة. ومن الأمثلة على R^a - R^b التي فيها R^a عبارة عن $SO^2 NR^c$ تلك المجموعـــات التـــي
تضم :

aminosulphonyl, C_{1-4} alkylaminosulphonyl and di-C_{1-4} alkylaminosulphonyl، ومركبات
sulphonamidesالمتكونة من مجموعة amino حلقية مثـــل piperidine ، أو morpholine ، أو
pyrrolidine ، أو piperazine الذي تكون فيها N مستبدلة مثل N-methyl piperazine .

وهناك أمثلة على مجموعات R^a - R^b التي فيها R^a عبارة عن SO_2، وهذه تشتمل على :

alkylsulphonyl, heteroarylsulphonyl and arylsulphonyl، وتحديداً مجموعات :

monocyclic aryl and heteroaryl sulphonyl. ومن الأمثلة المحددة تلك التي تضم methyl sulphonyl, phenylsulphonyl and toluenesulphonyl.

وعندما تكون R^a عبارة عن NR^c فإن R^b تكون – مثلاً – عبارة عن hydrogen ، أو مجموعة heteroaryl C_{1-8} بها استبدال اختياري، أو مجموعة كربونية حلقية أو مجموعة حلقية غير متجانسة. ومن الأمثلة على R^a - R^b التي فيها R^a عبارة عن NR^c: amino ، و alkyl C_{1-4} (مثل amino methyl amino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, *tert*-butylamino)، وداى amino alkyl C_{1-4} (مثل dimethyl amino and diethylamino)، وcycloalkyl amino (مثل cyclopropylamino ، وcyclopentyl amino ، و cyclohexyl amino).

نماذج محددة وتفضيلات من A, E, T, J^1 , J^2 و R^1 إلى R^{10}

في الصيغة (I), T يمكن أن تكون nitrogen أو مجموعة CR^5, بينما تمثل J^1-J^2 مجموعة يتم اختيارها من $N=C(R^6)$ و $(R^7)C=N$ و $(R^8)N-C(O)$ و $(R^8)_2C-C(O)$ و $(R^7)C=C(R^6)$. بذلك, يمكن أن تتخذ المجموعة الحلقية الثنائية على سبيل المثال أي من التشكيل التالي:

- purine (T هي N, J^1-J^2 هي $N=C(R^6)$)؛
- 3H-imidazo[4,5-b]pyridine (T هي CR^5, J^1-J^2 هي $N=C(R^6)$)؛
- 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (T هي N, J^1-J^2 هي $(R^7)C=C(R^6)$)؛
- 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (T هي CR^5, J^1-J^2 هي $(R^7)C=C(R^6)$)؛
- 5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (T هي N, J^1-J^2 هي $(R^8)_2C-C(O)$)؛

- 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine (T هي N, J^1-J^2 هي N=N)؛
- 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (T هي CR^5, J^1-J^2 هي N=N)؛
- 7,9-dihydro-purin-8-one (T هي N, J^1-J^2 هي $(R^8)N$-C(O))؛
- 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (T هي N, J^1-J^2 هي $(R^7)C$=N)؛

٥ حيث يتم اختيار R^4 من hydrogen وhalogen و hydrocarbyl C_{1-6} الذي يحتوي على استبدال اختيار بالـ halogen وhydroxy أو alkoxy C_{1-2} وcyano و $CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 وNH_2 و$NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$. بشكل نمطي, يتم اختيار R^4 من hydrogen وhalogen و hydrocarbyl C_{1-5} مشبع وcyano وCF_3. بشكل نمطي, يتم اختيار R^4 من hydrogen وchlorine وfluorine وMethyl , ويفضل أن تكون R^4 هي hydrogen .

١٠ ويتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen و hydrocarbyl C_{1-6} الذي يحتوي على استبدال اختيار بالـ halogen وhydroxy أو alkoxy C_{1-2} وcyano و $CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 و NH_2 و$NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$. بشكل نمطي, يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen و C_{1-} hydrocarbyl $_5$ مشبع وcyano وCF_3. يفضل أن يتم اختيار R^5 من hydrogen وchlorine وfluorine وMethyl , ويفضل أن تكون R^5 هي hydrogen .

١٥ ويتم اختيار R^6 من hydrogen وhalogen و hydrocarbyl C_{1-6} الذي يحتوي على استبدال اختيار بالـ halogen وhydroxy أو alkoxy C_{1-2} وcyano و $CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 و NH_2 و$NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$. بشكل نمطي, يتم اختيار R^6 من hydrogen وhalogen و hydrocarbyl C_{1-5} مشبع وcyano وCF_3. بشكل نمطي, يتم اختيار R^6 من hydrogen وchlorine وfluorine وMethyl , ويفضل أن تكون R^6 هي hydrogen .

يتم اختيار R^7 من hydrogen و halogen و hydrocarbyl C_{1-6} الذي يحتوي على استبدال اختيار بالـ halogen و hydroxy أو alkoxy C_{1-2} و cyano و $CONH_2$ و $CONHR^9$ و CF_3 و NH_2 و $NHCOR^9$ و $NHCONHR^9$. بشكل نمطي, يتم اختيار R^7 من hydrogen و halogen و C_{1-5} hydrocarbyl مشبع و cyano و CF_3. يفضل اختيار R^7 من hydrogen و chlorine و fluorine و methyl , ويفضل أن تكون R^7 هي hydrogen .

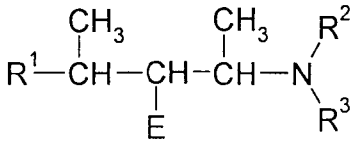
يتم اختيار R^8 من hydrogen و halogen و C_{1-5} hydrocarbyl مشبع و cyano و $CONH_2$ و $CONHR^9$ و CF_3 و NH_2 و $NHCOR^9$ و $NHCONHR^9$. بشكل نمطي, يتم اختيار R^6 من hydrogen و halogen و C_{1-5} hydrocarbyl مشبع و cyano و CF_3. بشكل نمطي, يتم اختيار R^8 من hydrogen و chlorine و fluorine و methyl , ويفضل أن تكون R^8 هي hydrogen .

R^9 تكون phenyl أو benzyl يوجد في كل منهما استبدال اختياري كما هو محدد في هذه الوثيقة. وتكون مجموعات R^9 المحددة عبارة عن مجموعات phenyl و benzyl التي لا يوجد بها استبدال أو يوجد بها استبدال بمجموعة إذابة مثل مجموعة alkyl أو alkoxy تحمل amino ، أو amino به استبدال أو carboxylic acid أو مجموعة sulphonic acid . وتشتمل نماذج محددة لمجموعات الإذابة على :

amino-C_{1-4}-alkyl, mono-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl, di-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl, amino-C_{1-4}-alkoxy, mono-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkoxy, di-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkoxy, piperidinyl-C_{1-4}-alkyl, piperazinyl-C_{1-4}-alkyl, morpholinyl-C_{1-4}-alkyl, piperidinyl-C_{1-4}-alkoxy, piperazinyl-C_{1-4}-alkoxy and morpholinyl-C_{1-4}-alkoxy.

A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 و NR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد

بين E وNR^2R^3 . مع هذه القiodine , يمكن أن ترتبط الشقوق E وR^1 عند أي موقع على المجموعة A. ويشير مصطلح "أقصى طول للسلسلة" كما يتم استخدامه في هذه الوثيقة إلى عدد من الذرات توجد مباشرة بين شقي المختلفين, ولا يؤخذ في الاعتبار أي تفرع في السلسلة أو أي ذرات hydrogen يمكن أن تتواجد. على سبيل المثال, في البينة A الموضحة فيما يلي:



(A)

حيث يبلغ أقصى طول بين R^1 و$NR^2 R^3$ ٣ ذرات، بينما يبلغ أقصى طول بين E و$NR^2 R^3$ ٢ ذرة.

بوجه عام, يفضل أن يكون الطول الأقصى للمجموعة الرابطة ٣ ذرات (ويفضل ١-٢ ذرة، والأكثر تفضيلاً ذرتين)، وهذه تمتد بين R^1 و$NR^2 R^3$.

ويفضل أن يكون الطول الأقصى للمجموعة الرابطة ٣ ذرات, ونمطياً ٣ ذرات تمتد بين E و$NR^2 R^3$.

في مجموعة واحدة مفضلة تحديداً من المركبات الطول الأقصى للمجموعة الرابطة هو ١ أو ٢ أو ٣ ذرات تمتد بين R^1 و$NR^2 R^3$، ويكون طول السلسلة ١ أو ٢ أو ٣ ذرات تمتد بين E و$NR^2 R^3$.

يمكن استبدال إحدى ذرات الكربون في المجموعة الرابطة اختيارياً بذرة أكسجين أو nitrogen . في حالة وجودها, يفضل أن تتصل ذرة الأكسجين أو nitrogen مباشرة بالمجموعة E.

في حالة وجود ذرة nitrogen أو أكسجين, يفضل تباعد ذرة nitrogen أو أكسجين ومجموعة $NR^2 R^3$ بواسطة ذرتين كربون متداخلتين على الأقل.

في إحدى المجموعات المحددة من المركبات ذات الصيغة (I), تكون الذرة الرابطة المرتبطة مباشرة بالمجموعة E عبارة عن ذرة كربون ويكون للمجموعة الرابطة A هيكل أساسي يتكون كلياً من الكربون.

حيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛ وشريطة أن تقع مجموعة oxo عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3. بشكل نمطي, في حالة وجود مجموعة hydroxy , فإنها تقع عن الموضع بيتا نسبة إلى مجموعة NR^2R^3. بشكل عام, لن يتواجد أكثر من مجموعة hydroxy واحدة. في حالة وجود ذرات fluorine , يمكن أن تتواجد داخل مجموعة difluoromethyl ene أو trifluoromethyl على سبيل المثال.

وسيدرك أنه في حالة وجود مجموعة oxo عند ذرة الكربون المجاورة لمجموعة NR^2R^3, سيكون المركب ذا الصيغة (I) عبارة عن amide.

في أحد نماذج الاختراع, لا توجد ذرات fluorine في المجموعة الرابطة A.

في نموذج آخر من الاختراع, لا توجد مجموعات hydroxy في المجموعة الرابطة A.

في نموذج آخر من الاختراع, لا توجد مجموعة oxo في المجموعة الرابطة A.

في إحدى مجموعات المركبات ذات الصيغة (I), لا توجد مجموعات hydroxy أو ذرات fluorine في في المجموعة الرابطة A, بمعنى أن في المجموعة الرابطة A لا تحتوي على استبدال.

يفضل عند استبدال ذرة الكربون في المجموعة الرابطة A بذرة nitrogen , أن تحمل المجموعة A ما لا يزيد عن مجموعة استبدال hydroxy واحدة ويفضل ألا تحمل مجموعات استبدال hydroxy على الإطلاق.

في مجموعة أخرى من مركبات الاختراع, يكون للمجموعة الرابطة A صورة متفرعة عند ذرة الكربون متصلة بمجموعة NR^2R^3. على سبيل المثال, يمكن اتصال ذرة الكربون المتصلة بمجموعة NR^2R^3 بزوج من مجموعات dimethyl ثنائية الاستبدال على نفس الذرة.

في أحد المجموعات المحددة للمركبات ذات الصيغة (I), يتم تمثيل جزء R^1-A-NR^2R^3 من المركب بواسطة الصيغة R^1-$(G)_k$-$(CH_2)_m$-X-$(CH_2)_n$-$(CR^6R^7)_p$-NR^2R^3, و G هي NH أو NMe أو O؛ وترتبط X بمجموعة E ويتم اختيارها من $(CH_2)_j$-CH و $(CH_2)_j$-N و O-CH و $(NH)_j$-, CH, j هي صفر أو ١ و k هي صفر أو ١ و m هي صفر أو ١ و n هي صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ و p هي صفر أو ١, بحيث لا يزيد مجموعة j و k و m و n و p عن ٤؛ وتكون R^6 و R^7 متطابقتين أو مختلفتين ويتم اختيارها من methyl و ethyl , أو تكون CR^6R^7 مجموعة cyclopropyl .

وتكون مجموعة CR^6R^7 محددة عبارة عن $C(CH_3)_2$.

يفضل أن تكون X هي $(CH_2)_j$-CH).

ومن التشكيلات المحددة:

- k هي صفر و m هي صفر أو ١ و n هي صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ و p هي صفر,
- k هي صفر و m هي صفر أو ١ و n هي صفر أو ١ أو ٢ و p هي ١,

- X هي $(CH_2)_j$-CH و k هي ١ و m هي صفر و n هي صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ و p هي صفر,
- X هي $(CH_2)_j$-CH و k هي ١ و m هي صفر و n هي صفر أو ١ أو ٢ و p هي ١.

في نموذج آخر, يتم تمثيل الجزء R^1-A-NR^2R^3 من المركب بواسطة الصيغة -'X-$(CH_2)_x$-R^1 $(CH_2)_y$-NR^2R^3, حيث x هي صفر أو ١ أو ٢, و y هي صفر أو ١ أو ٢, شريطة ألا يتعدى مجموعة x و y ٤؛ وترتبط 'X بمجموعة E وتكون مجموعة $C(R^x)$, حيث (أ) R^x هي hydrogen أو (ب) R^x بالإضافة إلى R^2 يكونا سلسلة alkylene رابطة تبلغ طولها ٣ ذرات كربون بحيث يكون الشق X'-$(CH_2)_y$-NR^2R^3 حلقة مشبعة غير متجانسة تحتوي من ٤ إلى ٧ ذرات.

في إحدى مجموعات المركبات, يتم اختيار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} heteroaryl ، وC_{1-4} acyl ، حيث يكون في مجموعات heteroaryl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، و methyl amino، وdimethyl amino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس.

داخل مجموعة المركب, يتم اختيار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} heteroaryl ، وC_{1-4} acyl . بشكل نمطي, تكون مجموعة heteroaryl عبارة عن مجموعة alkyl , أو مجموعة C_1 أو C_2 أو C_3 alkyl , على سبيل المثال مجموعة Methyl . في مجموعة فرعية محددة من المركب, يتم اختيار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen و methyl وبذلك يمكن أن تصبح NR^2R^3 عبارة عن مجموعة amino أو methylamino أو dimethyl amino . في أحد النماذج, تكون NR^2R^3 هي مجموعة amino . في نموذج محدد, تكون NR^2R^3 هي مجموعة methylamino .

في مجموعة أخرى من المركب, R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛

وتوجد داخل هذه المجموعة من المركب مجموعة فرعية حيث R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة مشبعة تحتوي على ٤-٧ ذرات، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة يتم اختيارها من O وN.

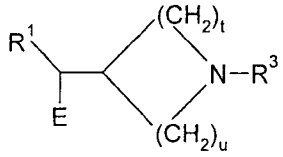
عندما تكون NR^2R^3 مجموعة أحادية الحلقة مشبعة, يمكن استبدالها بواحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها بشكل منفصل من مجموعة R^{10} كما سبق تحديدها من قبل. بشكل أكثر تحديداً, يمكن استبدال المجموعة أحادية الحلقة غير المتجانسة بواحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} . بشكل بديل, يمكن ألا تحتوي المجموعة أحادية الحلقة غير المتجانسة على استبدالات.

يمكن أن تكون الحلقة أحادية الحلقة المشبعة هي مجموعة azacycloalkyl مثل حلقة azetidine أو pyrrolidine أو piperidine أو azepane, ولا تحتوي هذه الحلقات على استبدال. بشكل بديل, يمكن أن تحتوي الحلقة الأحادية المشبعة على ذرة غير متجانسة إضافية يتم اختيارها من O وN, وتشتمل أمثلة هذه المجموعات على morpholine وpiperazine . عند وجود ذرة N إضافية في الحلقة, يمكن أن يكون ذلك جزء من مجموعة NH أو مجموعة N-C_{1-4} alkyl مثل مجموعة N-methyl أو N-ethyl او N-propyl أو N-isopropyl.

في مجموعة أخرى من المركب, R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما وواحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة أحادية الحلقة غير متجانسة مشبعة تحتوي

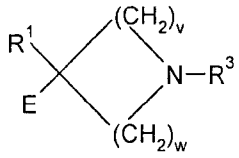
على حلقة بها ٤-٧ ذرات وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية غير متجانسة ثانية يتم اختيارهـــا ن O و N.

تشتمل أمثلة هذه المركبات على مركبات حيث تكون كل من NR^2R^3 و A وحدة ذات صيغة:



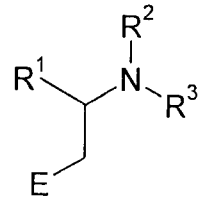
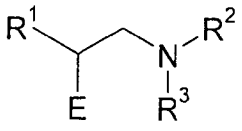
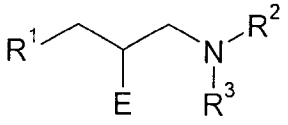
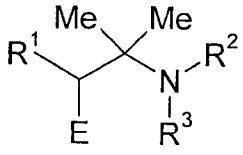
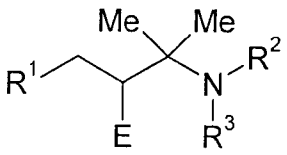
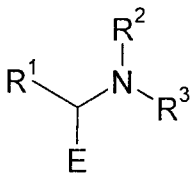
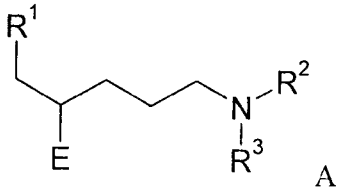
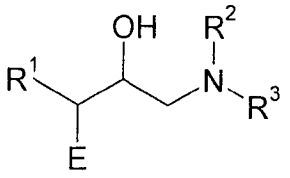
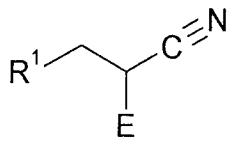
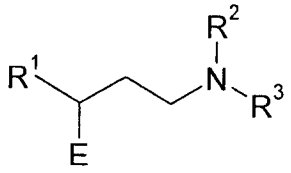
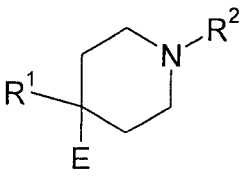
حيث تكون كل من t و u هي صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ شريطة أن يقع مجموع t و u داخل مدى ٢ إلى ٤.

وتشتمل الأمثلة الأخرى لهذه المركبات على مركبات تكوَن كـــل مـــن NR^2R^3 و A وحـــدة ذات صيغة:



حيث تكون v و w بشكل منفصل عبارة عن صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ شريطة أن يقع مجموع t و u داخل مدى ٢ إلى ٥. وتشتمل الأمثلة الأخرى لهذه المركبات على المركبات التي يكون مجموع v و w بها هو ٢.

ويوضح الجدول ١ التالي أمثلة محددة للمجموعة الرابطة A مع نقاط اتصالها بالمجموعـات R^1 و E و NR^2R^3 .

 A1	 A2	 A3
 A4	 A5	 A6
 A 7	 A8	 A9
 A10	 A11	

وتشتمل المجموعات المفضلة حالياً على A1 وA2 وA3 وA10 وA11. من المجموعات المفضلة

- على وجه التحديد A1 وA11.

في الصيغة (I), E هي مجموعة carbocyclic أحادية أو ثنائية الحلقة أو حلقية غير متجانسة أو مجموعة أكسيلية X-G, حيث يم اختيار X من CH_2 و O و S و NH, و G هي سلسلة C_{1-4} alkylene , حيث يتم استبدال إحدى ذرات الكربون اختيارياً بـ O أو S أو NH.

في حالة أن تكون E عبارة عن مجموعة carbocyclic أحادية أو ثنائية الحلقة أو حلقية غير متجانسة, يمكن اختيارها من مجموعات الموضحة سابقاً تحت قسم تفضيلات عامة وتعريفات.

ومن أمثلة مجموعات E الحلقية المحددة مجموعات aryl أحادي وثنائية الحلقات وaryl غير المتجانس وتلك التي تحتوي على حلقة عطرية وحلقة عطرية غير عطرية بها ست ذرات، مثل حلقة phenyl أو pyridine أو pyrazine أو pyridazine , وبشكل أكثر تحديداً, حلقة phenyl أو pyridine أو pyrazine أو pyrimidine , ويفضل حلقة pyridine أو phenyl .

وتشتمل أمثلة المجموعات ثنائية الحلقة على مجموعات المندمجة مع البنزو والبيريدو, حيث تتصل المجموعة A وحلقة pyrazole بشق البنزو أو البيريدو.

في أحد النماذج, E هي مجموعة أحادية الحلقة.

وتشتمل الأمثلة المحددة للمجموعات أحادية الحلقة على مجموعات aryl أحادية الحلقة وaryl غير متجانس, مثل phenyl وthiophene وfuran وpyrimidine وpyrazine وpyridine , مع تفضيل phenyl .

وتشمل أمثلة المجموعات أحادية الحلقة غير العطرية على مجموعات cycloalkanes مثل cylcohexane وcyclopentane والحلقات التي تحتوي على nitrogen مثل piperidine وpiperazine وpiperazone .

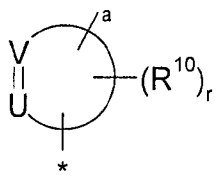
وتكون مجموعة أحادية الحلقة غير عطرية محددة هي مجموعة piperidine وبشكل أكثر تحديداً مجموعة piperidine حيث تتصل ذرة nitrogen من حلقة piperidine بمجموعة ثنائية الحلقة.

في أحد المجموعات الفرعية المحددة من المركب, يتم اختيار E من مجموعات phenyl وpiperidine . ويفضل أن يتم ربط المجموعة A والمجموعة ثنائية الحلقة مع المجموعة E في الموضع ميتا أو بارا بالنسبة لبعضهما، أي لا يتم ربط A والمجموعة مزدوجة الحلقة مع ذرات حلقة مجاورة للمجموعة E. وتشتمل أمثلة المجموعات E على ١، ٤- phenyl ين و ١، ٣- phenyl ين و ٢، ٥- بيريديلين و ٢، ٤- بيريديلين و ١، ٤- piperidine يل و ١، ٤- ببريندونيل و ١، ٤- piperazine يل و ١، ٤- ببرازونيل.

ويمكن ألا يوجد استبدال في المجموعات E أو يمكن أن تحتوي على حوالي ٤ مجموعات استبدال R^{11} التي يمكن اختيارها من المجموعة R^{10} كما تم تحديدها في هذه الوثيقة من قبل. ومع ذلك، يتم عادة أيضاً اختيار مجموعات الاستبدال R^{11} من hydroxy وoxo (عندما E تكون غير عطرية) وhalogen (مثل chlorine وbromine) وترای fluorine وMethyl وcyano و C_{1-4} hydrocarbyloxy بها استبدال بشكل اختياري بمجموعة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy و C_{1-4} heteroaryl بها استبدال بشكل اختياري بمجموعة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy .

وتوجد عادة مجموعات استبدال من صفر إلى ٣، وعادة أيضاً من صفر إلى ٢ مثل صفر أو مستبدل واحد. وفي أحد النماذج، لا توجد مجموعات استبدال في المجموعة E.

وتكون المجموعة E عبارة عن مجموعة aryl أو aryl غير متجانسة أحادية الحلقة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي ما يصل لثلاث ذرات غير متجانس يتم اختيارها من O وN وS, وتمثل المجموعة E الصيغة:



حيث "*" تشير إلى نقطة الارتباط بالمجموعة الحلقية الثنائية, بينما تشير "a" إلى الارتباط بالمجموعة A؛

R هي صفر أو ١ أو ٢؛

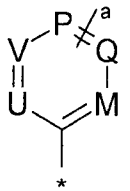
U يتم اختيارها من N وCR^{12a} ؛

V يتم اختيارها من N وCR^{12a} ؛ حيث تكون R^{12a} وR^{12b} إما متطابقة أو مختلفة وتمثل إحداهما hydrogen أو مجموعة استبدال تحتوي ما يصل إلى ١٠ ذرات يتم اختيارها من C وN وO وF وCl وS شريطة أن لا يتجاوز العدد الكلي للذرات غير hydrogen ية المتمثل في R^{12a} وR^{12b} معاً ١٠ ذرات؛

أو تكون R^{12a} وR^{12b} بالإشتراك مع ذرات الكربون التي تتصل بهما حلقة مشبعة أو غير مشبعة لا يوجد بها استبدال وتحتوي على ٥ أو ٦ ذرات, حيث تشتمل على ما يصل إلى ٢ ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من O وN؛

R^{10} هي كما سبق تعريفها.

في أحد المجموعات المحددة من المركب, تكون E عبارة عن مجموعة:



حيث "*" تشير إلى نقطة الارتباط بمجموعة pyrazole , بينما تشير "a" إلى الارتباط بالمجموعة A؛

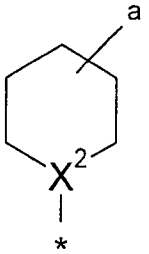
تكون P و Q و M إما مختلفة أو متطابقة ويتم اختيارها من N و CH و NCR^{10} , شريطة أن ترتبط المجموعة A بذرة كربون؛ وتكون U و V و R^{10} كما سبق تعريفها.

وتشتمل أمثلة R^{12a} و R^{12b} على hydrogen ومجموعات استبدال R^{10} كما سبق تحديدها لا تحتوي على ما يزيد عن ١٠ ذرات غير hydrogen . من الأمثلة المحددة :

methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, fluorine, chlorine, methoxy, trifluoromethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethyl, cyano, amino, methylamino, dimethylamino, $CONH_2$, CO_2Et, CO_2H, acetamido, azetidinyl, pyrrolidino, piperidine, piperazino, morpholino, methylsulphonyl, aminosulphonyl, mesylamino and trifluoroacetamido.

عندما تكون U هي CR^{12a} و/أو V هي CR^{12b}, يفضل اختيار ذرات أو مجموعات R^{12a} و R^{12b} التي ترتبط مباشرة بذرة الكربون الحلقية C من H و O (كما في methoxy) و NH (كما في amino و methyl amino) و CH_2 (كما في methyl و ethyl).

في مجموعة أخرى محددة من مركبات الاختراع, تكون المجموعة E عبارة عن:



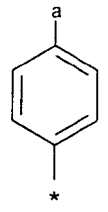
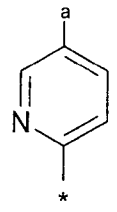
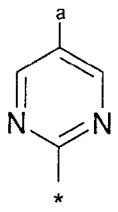
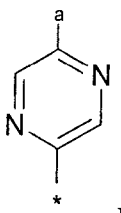
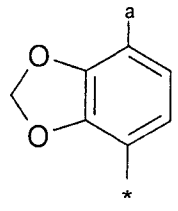
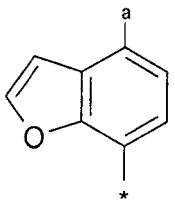
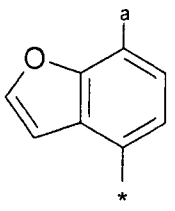
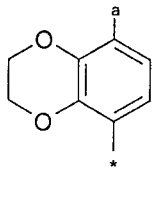
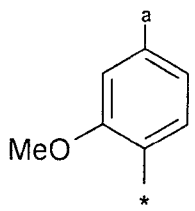
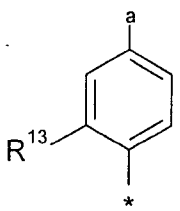
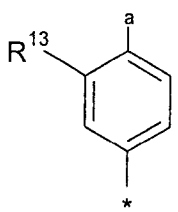
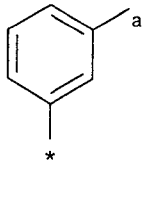
حيث X^2 هي N أو CH.

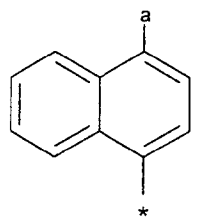
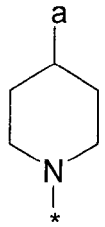
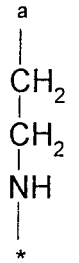
يمكن أن تكون E عبارة عن مجموعة غير حلقية X-G حيث X عبارة عن CH_2 أو O أو S أو NH، وحيث G عبارة عن سلسلة alkylene C_{1-4} ، وفيها تكون واحدة من ذرات الكربون مستبدلة اختيارياً بواسطة O أو S أو NH.

وتشتمل أمثلة المجموعات غير الحلقية X-G على $NHCH_2CH_2$ و$NHCH_2CH_2CH_2$ و$NHCH_2CH_2CH_2CH_2$ وOCH_2CH_2 و$OCH_2CH_2CH_2$ و$OCH_2CH_2CH_2$ CH_2 وSCH_2CH_2 و$SCH_2CH_2CH_2$ و$SCH_2CH_2CH_2$ CH_2. ومن المجموعات غير الحلقية X-G المحددة $NHCH_2CH_2$ و$NHCH_2CH_2CH_2$.

ويوضح الجدول ٢ التالي الأمثلة المحددة للمجموعة الرابطة E بالإضافة إلى نقاط ارتباطها بالمجموعة A (^{a}) والمجموعة الحلقية الثنائية (*).

جدول ٢

 B1	 B2	 B3	 B4
 B5	 B6	 B7	 B8
 B9	 B10	 B11	 B12

 B13	 B14	 B15	

في الجدول, يتم اختيار مجموعة الاستبدال R^{13} من methyl وchlorine وfluorine وtrifluoromethyl .

وتكون R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛ ويتم اختيار مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس من القائمة المذكورة سابقاً في قسم تفضيلات عامة وتعريفات.

في مجموعة فرعية من المركبات, R^1 هي hydrogen .

في مجموعة فرعية من المركبات, R^1 هي مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس.

في حالة أن تكون R^1 هي aryl أو aryl غير متجانس, فيمكن أن تكون أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة, في نموذج محدد تكون أحادية الحلقة. ومن الأمثلة المحددة على مجموعة aryl أحادية الحلقة وaryl غير المتجانس هي مجموعات aryl أو aryl غي المتجانس التي تحتوي على ست ذرات وما يصل إلى ٢ ذرة nitrogen حلقية, ومجموعات aryl غير المتجانس التي تحتوي على خمس ذرات وما يصل إلى ٣ ذرات حلقة غير متجانسة يتم اختيارها من O وS وN.

وتشتمل أمثلة هذه المجموعات على phenyl ، وnaphthyl ، وthienyl ، وfuran ، وpyrimidine وpyridine , مع تفضيل phenyl .

يمكن أن تكون مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس R^1 عبارة عن مجموعة غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة ٥ مستبدلات, ومن أمثلة هذه الاستبدالات مع ذكر في المجموعة R^{10} السابقة. ويتم اختيار الاستبدالات المفضلة من hydroxy ؛ وC_{1-4} oxy acyl ؛ وfluorine ؛ وchlorine ؛ وbromine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وcyano ؛ وC_{1-4} hydrocarbyloxy ؛ وC_{1-4} heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بواسطة :

C_{1-2} alkoxy or hydroxy; C_{1-4} acylamino; benzoylamino; pyrrolidinocarbonyl; piperidinocarbonyl; morpholinocarbonyl; piperazinocarbonyl;

ويتم اخيتار مجموعات aryl غير المتجانسة التي تحتوي خمس أو ست ذرات وواحدة أو أثنين من الذرات غير المتجانسة يتم اختيارها من O وS وN, وتستبدل مجموعات aryl غير المتجانس اختيارياً بواحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال C_{1-4} alkyl , وphenyl وpyridyl وphenoxy حيث تستبدل كل من مجموعات phenyl وpyridyl وphenoxy اختيارياً بـ١ أو ٢ أو ٣ مجموعات استبدال يتم اختيارها من C_{1-2} oxy acyl وfluorine وchlorine وbromine وtrifluoromethyl وcyano وC_{1-2} hydrocarbyloxy وC_{1-2} hydrocarbyl حيث تستبدل كل واحدة اختيارياً بـ methoxy أو hydroxy .

وعلى الرغم من إمكانية وجود ٥ مجموعات استبدال, فبشكل تقليدي تتواجد صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ مجموعات استبدال, يفضل صفر أو ١ أو ٢ أو ٣, والأفضل صفر أو ١ أو ٢.

في أحد النماذج, تكون R^1 عبارة عن مجموعة غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة ٥ مستبدلات. يتم اختيارها من hydroxy ؛ وC_{1-4} oxy acyl ؛ وfluorine ؛ وchlorine ؛ وbromine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وcyano ؛ وC_{1-4} hydrocarbyloxy ؛ وC_{1-4} heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy .

في نموذج آخر, يمكن أن تحتوي R^1 على واحدة أو اثنين من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من fluorine ؛ وchlorine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وmethyl وmethoxy . عندما تكون R^1 عبارة عن مجموعة phenyl , تشتمل الأمثلة المحددة لتوليفات مجموعة الاستبدال على mono-chlorophenyl وdichlorophenyl .

عندما تكون R^1 عبارة عن مجموعة aryl أو aryl غير متجانس تحتوي على ست ذرات, يمكن أن تقع مجموعة الاستبدال في الموضع para على الحلقة المحتوية على ست ذرات. عند وجود مجموعة الاستبدال في الموضع para, تصبح أكبر حجماً من ذرة fluorine .

في الصيغة (I), يتم اختيار R^4 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano وCF_3 . وتشتمل القيم المفضلة لـR^4 على hydrogen وmethyl .

في الصيغة (I), يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano و$CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 وNH_2 و $NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$, حيث R^9 بها استبدال اختياري بالـ phenyl أو benzyl .

يفضل, أن يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano وCF_3 و NH_2 و $CONH_2$ و $NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$, حيث R^9 بها استبدال اختياري بالـ phenyl أو benzyl .

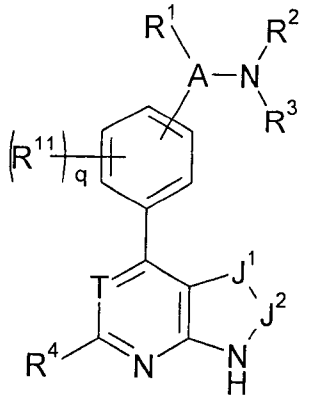
R^9 لا تستبدل بالـ phenyl أو benzyl , أو تستبدل phenyl أو benzyl بـ ١ أو ٢ أو ٣ من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وcarboxy ، وC_{1-4} oxy acyl وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ وحيث تستبدل C_{1-4} alkyl اختيارياً بالـ halogen أو hydroxy أو C_{1-2} alkoxy , وحيث تستبدل C_{1-}

alkoxy $_4$ اختيارياً بالـ halogen أو hydroxy أو alkoxy C_{1-2} ، وphenyl ومجموعات aryl غير المتجانسة التي تحتوي على ٥ أو ٦ ذرات وما يصل إلى ٣ ذرات غير متجانسة والتي يتم اختيارها من من O وS وN؛ ومجموعات carboxy مشبعة وحلقية غير متجانسة تحتوي ما يصل إلى ٢ ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من O وS وN.

وتشتمل الأمثلة المحددة لشق R^5 على من hydrogen ، وchlorine ، وfluorine ، وbromine وmethyl وethyl وhydroxyethyl وmethoxymethyl وcyano وCF_3 وNH_2 و$NHCOR^{9a}$ و$NHCONHR^{9a}$ ، حيث R^{9a} هي phenyl أو benzyl به استبدال اختياري بـ hydroxy ، وC_{1-} oxy acyl $_4$ وchlorine ، وfluorine ، وbromine وtrifluoromethyl ، وcyano ، C_{1-4} hydrocarbyloxy (مثل alkoxy) وC_{1-4}heteroaryl (مثل alkyl) حيث يستبدل اختيارياً بـ C_{1-} alkoxy $_2$ أو hydroxy .

المجموعات الفرعية المحددة والمفضلة من الصيغة (I)

في أحد نماذج الصيغة (I), يمكن أن تمثل الصيغة العامة (I) المركبات:

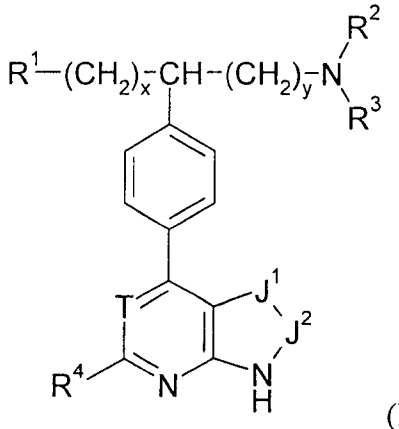


حيث تكون المجموعة A متصلة بالموضع meta أو الموضع Para في حلقة البنزين، q عبارة عن صفر - ٤، وتكون كل من T، وJ^2 - J^1، وA، وR^1، وR^2، وR^3، وR^4 كما جاء تعريفها

بالنسبة للصيغة (I) والمجموعات الفرعية والأمثلة والتفضيلات منها؛ و حيث R^{11} عبارة عن مجموعة استبدال كما جاء التعريف بذلك في هذا النص. في الصيغة (II), يفضل أن تكون q هي صفر أو ١ أو ٢, ويفضل أن تكون صفر أو ١ والأفضل أن تكون صفر.

داخل الصيغة (II), يتم تمثيل الجزء R^1-A-NR^2R^3 من المركب بواسطة الصيغة -X'-$(CH_2)_x$-R^1 -$(CH_2)_y$-NR^2R^3, حيث x هي صفر أو ١ أو ٢, و y هي صفر أو ١ أو ٢, شريطة أن يكون مجموعة x و y لا يتعدى ٤؛ وترتبط X' بمجموعة E وتكون مجموعة $C(R^x)$, حيث (أ) R^x هي hydrogen أو (ب) R^x بالإضافة إلى R^2 يكونا سلسلة alkylene رابطة تبلغ طولها ٣ ذرات كربون بحيث يكون الشق X'-$(CH_2)_y$-NR^2R^3 حلقة مشبعة غير متجانسة تحتوي من ٤ إلى ٧ ذرات.

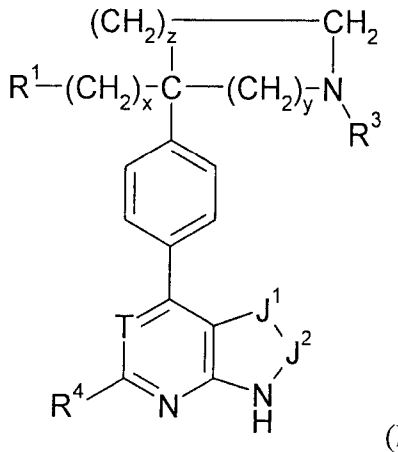
على سبيل المثال, يمكن التعبير عن مجموعة فرعية من المركبات ذات الصيغة (II) بواسطة الصيغة (IIa):



(IIa)

في الصيغة (IIa), يفضل أن تكون x هي هي صفر أو ١, و y هي صفر أو ١ أو ٢. في أحد النماذج, يكون مجموعة x و y هو ١. في نموذج آخر, تكون x هي صفر و y هي ١.

يمكن التعبير عن مجموعة فرعية أخرى من المركبات ذات الصيغة (II) بواسطة الصيغة (IIa):



(IIb)

حيث R^4 وJ^1-J^2 و T و x و y كما سبق تعريفها في هذه الوثيقة, و z هي صفر أو ١ أو ٢, شريطة ألا يتعدى مجموعة x و y ٤. في نموذج محدد, y هي ٢ و z هي ١.

في كل من الصيغ (II) و(IIa) و(IIb) ونماذجها, يفضل أن تكون أن تكون R^1 عبارة عن مجموعة aryl أو aryl غير متجانس بها استبدال اختياري, وبشكل نمطي تكون aryl أحادي الحلقة أو aryl غير متجانس يحتوي من ٥ إلى ٦ ذرات حلقية. وتشتمل مجموعات aryl وaryl غير المتجانسة المحددة على مجموعات phenyl ، وpyridyl ، وfuranyl ، وthienyl المستبدلة اختيارياً. ويفضل على وجه التحديد مجموعات phenyl التي تحتوي على استبدال.

وتتكون مجموعات فرعية محددة للمركبات التي لها الصيغ (II) أو (IIa) أو (IIb) من المركبات التي تكون فيها phenyl R^1 لا يوجد به استبدال أو بشكل مفضل جداً phenyl يحمل ١ إلى ٣ مجموعات استبدال (وبشكل مفضل جداً ١ أو ٢) يتم اختيارها من مجموعات :

hydroxy; C_{1-4} acyloxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluoromethyl; cyano; C_{1-4} hydrocarbyloxy and C_{1-4} hydrocarbyl

حيث يوجد استبدال بشكل اختياري في كل من المجموعات C_{1-4} hydrocarbyloxy و C_{1-4} heteroaryl بمجموعة واحدة أو أكثر من المجموعات C_{1-2} alkoxy أو halogen أو hydroxy أو phenyl أو pyridyl به استبدال بشكل اختياري، :

C_{1-4} acylamino; benzoylamino; pyrrolidinocarbonyl; piperidinocarbonyl; morpholinocarbonyl; piperazinocarbonyl

ومجموعات aryl غير متجانسة من ٥ أو ٦ ذرات تحتوي على ذرة أو ذرتين غير متجانستين يتم اختيارها من N و O و S، ويوجد في مجموعات aryl غير المتجانسة استبدال بشكل اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر من C_{1-4} alkyl وphenyl به استبدال بشكل اختياري وpyridyl به استبدال بشكل اختياري وphenoxy به استبدال بشكل اختياري، حيث تكون مجموعة الاستبدال الاختياري لمجموعات phenyl وpyridyl وphenoxy عبارة عن مجموعة استبدال أو مجموعتين أو ثلاثة يتم اختيارها من مجموعات :

hydroxy; C_{1-4} acyloxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluoromethyl; cyano; C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkyl

حيث يوجد استبدال بشكل اختياري في كل من المجموعتين C_{1-2} hydrocarbyloxy و C_{1-2} heteroaryl بمجموعة methoxy أو hydroxy .

وتتكون مجموعات فرعية محددة أيضاً للمركبات التي لها الصيغ (II) أو (IIa) أو (IIb) من المركبات التي تكون فيها phenyl R^1 لا يوجد به استبدال أو بشكل مفضل جداً phenyl يحمل ١ إلى ٣ مجموعات استبدال (وبشكل مفضل جداً ١ أو ٢) يتم اختيارها كل على حدة من مجموعات :

hydroxy و C_{1-4} oxy acyl وfluorine وchlorine وbromine وtrifluoromethyl وcyano و C_{1-4} hydrocarbyloxy أو C_{1-4} alkyl حيث يوجد استبدال بشكل اختياري في كل من المجموعات C_{1-4} alkoxy و C_{1-4} alkyl بمجموعة واحدة أو أكثر من ذرات fluorine أو بالمجموعات C_{1-2} alkoxy أو hydroxy أو phenyl به استبدال بشكل اختياري:

C_{1-4} acylamino; benzoylamino; pyrrolidinocarbonyl; piperidinocarbonyl; morpholinocarbonyl; piperazinocarbonyl;

ومجموعات phenyl بها استبدال بشكل اختياري وpyridyl به استبدال بشكل اختياري وphenoxy به استبدال بشكل اختياري، حيث تكون مجموعة الاستبدال الاختياري لمجموعات phenyl وpyridyl وphenoxy عبارة عن مجموعة استبدال أو مجموعتين أو ثلاثة يتم اختيارها من مجموعات :

C_{1-2} acyloxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, cyano, C_{1-2} hydrocarbyloxy and C_{1-2} hydrocarbyl

حيث يوجد استبدال بشكل اختياري في كل من المجموعتين بمجموعة methoxy أو hydroxy .

وبالرغم من أنه يمكن وجود ما قد يصل إلى ٥ مجموعات استبدال، ألا أنه توجد بصفة نمطية أيضاً مجموعات استبدال بعدد صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤، وبشكل مفضل صفر أو ١ أو ٢ أو ٣، وبشكل مفضل جداً صفر أو ١ أو ٢.

وفي إحدى النماذج الموجودة ضمن كل من الصيغ (II) و(IIa) و(IIb)، R^1 تكون مجموعة phenyl لا يوجد بها استبدال أو مجموعة phenyl يوجد بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو اثنين يتم اختيارها كل على حدة من :

hydroxy; C_{1-4} acyloxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; benzyloxy; cyano; C_{1-4} hydrocarbyloxy and C_{1-4} hydrocarbyl

يوجد في كل منها استبدال بشكل اختياري بمجموعة alkoxy C_{1-2} أو hydroxy .

وبشكل مفضل أيضاً، تكون المجموعة R^1 عبارة عن مجموعة phenyl بها استبدال تحمل مجموعة استبدال أو مجموعتين يتم اختيارها كل على حدة من :

fluorine; chlorine; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; cyano; methoxy, ethoxy, *i*-propoxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl and benzyloxy.

وفي إحدى المجموعات الفرعية للمركبات الموجودة ضمن كل من الصيغ (II) و (IIa) و(IIb)، تكون المجموعة R^1 عبارة عن مجموعة phenyl بها مجموعة استبدال عند الموضع بارا يتم اختيارها من :

fluorine, chlorine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, benzyloxy, methyl, *tert*-butyl and methoxy.

ومجموعة استبدال ثانية بشكل اختياري عند الموضع أورثو أو ميتا يتم اختيارها من fluorine أو chlorine أو methyl . وضمن هذه المجموعة الفرعية، يمكن وجود استبدال أحادي في مجموعة phenyl . وكبديل، يمكن وجود استبدال ثنائي في مجموعة phenyl .

وفي مجموعة فرعية محددة أخرى للمركبات الموجودة ضمن كل من الصيغ (II) و(IIa) و(IIb)، تكون المجموعة R^1 عبارة عن مجموعة phenyl بها استبدال أحادي تتضمن المستبدل chlorine عند الموضع بارا.

وفي كل من الصيغ (II) و (IIa) و (IIb) والنماذج السابقة، والمجموعات الفرعية وأمثلتها:

- T بشكل مفضل تكون N، و/أو

- R^4 تكون hydrogen ، و/أو

- J^1-J^2 تمثل مجموعة يتم اختيارها من N=CH و HN-C(O) و (Me)NC(O) و (Et)NC(O) و HC=CH .

وهناك مجموعة فرعية أخرى للمركبات ضمن الصيغة (I) لها الصيغة العامة (III):

حيث تكون المجموعة A متصلة بالموضع -٣ أو الموضع -٤ في حلقة piperidine ، و q عبارة عن صفر - ٤، وتكون كل من T، و J^2 -J^1، و A، و R^1، و R^2، و R^3، و R^4 كما جاء تعريفها بالنسبة للصيغة (I) والمجموعات الفرعية والأمثلة والتفضيلات منها؛ و حيث R^{11} عبارة عن مجموعة استبدال كما جاء التعريف بذلك في هذا النص. في الصيغة (III), يفضل أن تكون q هي صفر أو ١ أو ٢, ويفضل أن تكون صفر أو ١ والأفضل أن تكون صفر.

وتكون R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛ ويتم اختيار مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس من القائمة المذكورة سابقاً في قسم تفضيلات عامة وتعريفات.

في أحد المجموعات الفرعية من المركبات, R^1 هي hydrogen .

في مجموعة فرعية أخرى من المركبات, R^1 هي مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس.

في حالة أن تكون R^1 هي aryl أو aryl غير متجانس, فيمكن أن تكون أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة, في نموذج محدد تكون أحادية الحلقة. ومن الأمثلة المحددة على مجموعة aryl أحادية الحلقة وaryl غير المتجانس هي مجموعات aryl أو aryl غي المتجانس التي تحتوي على ست ذرات وما يصل إلى ٢ ذرة nitrogen حلقية, ومجموعات aryl غير المتجانس التي تحتوي على خمس ذرات وما يصل إلى ٣ ذرات حلقة غير متجانسة يتم اختيارها من O وS وN.

وتشتمل أمثلة هذه المجموعات على phenyl ، وnaphthyl ، وthienyl ، وfuran ، وpyrimidine، وpyridine , مع تفضيل phenyl .

يمكن أن تكون مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس R^1 عبارة عن مجموعة غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة ٥ مستبدلات, ومن أمثلة هذه الاستبدالات مع ذكر في المجموعة R^{10} السابقة. ويتم اختيار الاستبدالات المفضلة من hydroxy ؛ وC_{1-4} acyl oxy ؛ وfluorine ؛ وchlorine ؛ وbromine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وcyano ؛ وC_{1-4} hydrocarbyloxy ؛ وC_{1-4} heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy ؛ و C_{1-4} acyl amino وbenzoylamino وpyrrolidinocarbonyl و piperidinocarbonyl و morpholinocarbonyl وpiperazine و كربونيي؛ ويتم اختيار مجموعات aryl غير المتجانسة التي تحتوي خمس أو ست ذرات وواحدة أو أثنين من الذرات غير المتجانسة يتم اختيارها من O وS وN, وتستبدل مجموعات aryl غير المتجانس اختيارياً بواحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال C_{1-4} alkyl , وphenyl وpyridyl وphenoxy حيث تستبدل كل من مجموعات phenyl وpyridyl وphenoxy اختيارياً بـ١ أو ٢ أو ٣ مجموعات استبدال يتم اختيارها من C_{1-2} acyl oxy وfluorine وchlorine وbromine وtrifluoromethyl وcyano وC_{1-2} hydrocarbyloxy وC_{1-2} hydrocarbyl حيث تستبدل كل واحدة اختيارياً بـ methoxy أو hydroxy .

وعلى الرغم من إمكانية وجود ٥ مجموعات استبدال, فبشكل تقليدي تتواجد صفر أو ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ مجموعات استبدال, يفضل صفر أو ١ أو ٢ أو ٣, والأفضل صفر أو ١ أو ٢.

في أحد النماذج, تكون R^1 عبارة عن مجموعة غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة ٥ مستبدلات. يتم اختيارها من hydroxy ؛ وC_{1-4} oxy acyl ؛ وfluorine ؛ وchlorine ؛ وbromine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وcyano ؛ وC_{1-4} hydrocarbyloxy ؛ وC_{1-4} heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy .

في نموذج آخر, يمكن أن تحتوي R^1 على واحدة أو اثنين من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من fluorine ؛ وchlorine ؛ وtrifluoromethyl ؛ وmethyl وmethoxy . عندما تكون R^1 عبارة عن مجموعة phenyl , تشتمل الأمثلة المحددة لتوليفات مجموعة الاستبدال على mono- chlorophenyl وdichlorophenyl .

عندما تكون R^1 عبارة عن مجموعة aryl أو aryl غير متجانس تحتوي على ست ذرات, يمكن أن تقع مجموعة الاستبدال في الموضع para على الحلقة المحتوية على ست ذرات. عند وجود مجموعة الاستبدال في الموضع para, تصبح أكبر حجماً من ذرة fluorine .

في الصيغة (I), يتم اختيار R^4 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano وCF_3 . وتشتمل القيم المفضلة لـR^4 على hydrogen وmethyl .

في الصيغة (I), يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano و$CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 وNH_2 و $NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$, حيث R^9 بها استبدال اختياري بالـ phenyl أو benzyl .

يفضل, أن يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen وheteroaryl C_{1-5} مشبع وcyano وCF_3 و NH_2 و $CONH_2$ و $NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$, حيث R^9 بها استبدال اختياري بالـ phenyl أو benzyl .

R^9 لا تستبدل بالـ phenyl أو benzyl , أو تستبدل phenyl أو benzyl بـ ١ أو ٢ أو ٣ من مجموعات الاستبدال المختارة من halogen ، وhydroxy ، وtrifluoromethyl ، وcyano ، وcarboxy ، وC_{1-4} acyl oxy وamino ، وmono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino ؛ وحيث تستبدل C_{1-4} alkyl اختيارياً بـ halogen أو hydroxy أو C_{1-2} alkoxy , وحيث تستبدل C_{1-4} alkoxy اختيارياً بـ halogen أو hydroxy أو C_{1-2} alkoxy , وphenyl ومجموعات aryl غير المتجانسة التي تحتوي على ٥ أو ٦ ذرات وما يصل إلى ٣ ذرات غير متجانسة والتي يتم اختيارها من من O وS وN؛ ومجموعات carboxy مشبعة وحلقية غير متجانسة تحتوي ما يصل إلى ٢ ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من O وS وN.

وتشتمل الأمثلة المحددة لشق R^5 على من hydrogen ، وchlorine ، وfluorine ، وbromine وmethyl وethyl وhydroxyethyl وmethoxymethyl وcyano وCF_3 وNH_2 و $NHCOR^{9a}$ و$NHCONHR^{9a}$, حيث R^{9a} هي phenyl أو benzyl به استبدال اختياري بـhydroxy ، وC_{1-4} acyl oxy وchlorine ، وfluorine ، وbromine وtrifluoromethyl ، وcyano ، وC_{1-4} hydrocarbyloxy (مثل alkoxy) وC_{1-4}heteroaryl (مثل alkyl) حيث يستبدل اختيارياً بـC_{1-2} alkoxy أو hydroxy .

في مجموعة فرعية أخرى من مركبات الاختراع, تكون A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين E وNR^2R^3, ويمكن استبدال إحدى

ذرات الكربون في المجموعة الرابطة اختيارياً بذرة أكسجين أو nitrogen , وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛ و

٥ حيث يتم اختيار R^5 من hydrogen وhalogen وC_{1-5} heteroaryl مشبع وcyano و$CONH_2$ و$CONHR^9$ وCF_3 وNH_2 و$NHCOR^9$ و$NHCONHR^9$.

ولتفادي الشك, ينبغي إدراك أن كل تفضيل عامة أو مفضلة ونموذج ومثال من المجموعة R^1 يمكن دمجه مع أحد التفضيلات العامة أو المفضلة ونموذج ومثال من المجموعة R^2 و/أو R^3 و/أو R^4 و/أو R^5 و/أو R^9 وتدخل كل هذه التوليفات في هذا الطلب.

١٠ ويتم عادة اختيار المجموعات الوظيفية المختلفة ومجموعات الاستبدال التي تشكل المركبات التي لها الصيغة (I) بحيث لا يزيد الوزن الجزيئي للمركب الذي له الصيغة (I) عن ١٠٠٠. وعادة أيضاً، يكون الوزن الجزيئي للمركب أقل من ٧٥٠، مثل أقل من ٧٠٠ أو أقل من ٦٥٠ أو أقل من ٦٠٠ أو أقل من ٥٥٠. وبشكل مفضل جداً، يكون الوزن الجزيئ أقل من ٥٢٥، ويكون على سبيل المثال ٥٠٠ أو أقل.

١٥ وتكون المركبات المحددة للاختراع كما يتم إيضاحها في الأمثلة فيما بعد وتشمل:

N-methyl-N'-(9H-purin-6-yl)-propane-1,3-diamine;

6-(3-methylamino-propylamino)-7,9-dihydro-purin-8-one;

1-(4-fluorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine;

6-[3-amino-3-(4-fluorophenyl)propylamino]-7,9-dihydropurin-8-one;

1-(4-chlorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine;

methyl-(4-(9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine;

methyl-(3-(9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine;

(4-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)acetonitrile;

2-(4-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)ethylamine;

2-(3-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)ethylamine;

1-(9*H*-purin-6-yl)piperidine-4-carboxylic acid amide;

C-[1-(9*H*-purin-6-yl)piperidin-4-yl]methylamine;

6-[4-(aminophenylmethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-[4-(amino(4-chlorophenyl)methyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-(4-aminomethylpiperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one;

3-[3-(9*H*-purin-6-yl)-phenoxy]-propylamine;

C-[1-(1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-phenyl-*C*-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine;

2-phenyl-1-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-ethylamine;

6-[4-(1-amino-2-phenylethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-(4-[4-(4-chlorophenyl)-piperidin-4-yl)-phenyl)-9H-purine;

4-{4-[4-(4-chloro-phenyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

C-phenyl-C-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-4-chlorophenyl-C-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine; ٥

C-(4-chloro-phenyl)-C-[1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

4-{4-[4-(4-chloro-phenyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

C-(4-chloro-phenyl)-C-[4-(9H-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine;

C-(4-chlorophenyl)-*C*-[1-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine;

{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-amine; ١٠

C-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]methylamine; and

C-(4-chlorophenyl)-*C*-[1-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine;

وأملاح أو ذوابات أو مركبات صنوية أو N-oxides منها.

أملاح وذوابات ومركبات صنوية وإيزوميرات وN-oxides وesters وعقاقير أولية ونظائر

ما لم يشار إلى غير ذلك, ، فإن الإشارة إلى مركب معين تشتمل أيضاً على صور أيونية وملح وذوابة وصور محمية منها مثل ما يتم مناقشته فيما يلي:

يمكن لمركبات كثيرة لها الصيغة (I) أن توجد في صورة أملاح مثل أملاح إضافة حمضية أو أملاح قواعد عضوية وغير عضوية في حالات معينة مثل أملاح carboxylate وsulphonate وphosphate . وتكون كل تلك الأملاح ضمن مجال هذا الاختراع، وتشتمل الإشارات إلى مركبات لها الصيغة (I) على الصور الملحية للمركبات. وكما هو الحال في الأقسام السابقة لهذا الاستخدام، ينبغي أخذ كل الإشارات إلى الصيغة (I) بحيث تشير أيضاً إلى الصيغ (II) و(III) والمجموعات الفرعية منها ما لم يبين السياق ما يخالف ذلك بطريقة أخرى.

ويمكن اختيار صور الملح وتحضيرها طبقاً للطرق المذكورة في :

Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002.

ويمكن تشكيل أملاح الإضافة الحمضية بمجموعة مختلفة من كل من الأحماض العضوية وغير العضوية. وتشتمل أمثلة أملاح الإضافة الحمضية على أملاح مُشكّلة بحمض يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من :

acetic, 2,2-dichloroacetic, adipic, alginic, ascorbic (e.g. L-ascorbic), L-aspartic, benzenesulphonic, benzoic, 4-acetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulphonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulphonic, capric, caproic, caprylic, cinnamic, citric, cyclamic, dodecylsulphuric, ethane-1,2-disulphonic, ethanesulphonic, 2-

hydroxyethanesulphonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (e.g. D-glucuronic), glutamic (e.g. L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, hydriodic, isethionic, lactic (e.g. (+)-L-lactic and (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, methanesulphonic, naphthalenesulphonic (e.g. naphthalene-2-sulphonic), naphthalene-1,5-disulphonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, succinic, sulphuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, toluenesulphonic (e.g. *p*-toluenesulphonic), undecylenic and valeric acids

بالإضافة إلى أحماض أمينية مدخل عليها مجموعة acyl وراتنجات تبادل أيوني.

على سبيل المثال, في حالة أن يكون المركب أنيوني, أو يحتوي على مجموعة وظيفية يمكن أن تكون أنيونية (مثل COOH– يمكن أن تكون ^{-}COO-), ثم يمكن تكون ملح بكاتيون مناسب. وتشتمل أمثلة الكاتيونات المناسبة غير العضوية دون أن تقتصر على أيونات الفلزات القاعدية مثل Na^{+} وK^{+} , وcations القاعدية الأرضية مثل Ca^{2+} وMg^{2+} , وكتيونات أخرى مثل Al^{3+}. وتشتمل أمثلة cations العضوية المناسبة دون أن تقتصر على ammonium ion (مثل NH_4^{+}) وammonium ions التي تحتوي على استبدال (مثل NR_4^{+}, NHR_3^{+}, $NH_2R_2^{+}$, NH_3R^{+}). من أمثلة ammonium ions التي تحتوي على استبدال المناسبة تلك المشتقة من:

ethylamine, diethylamine, dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine

بالإضافة إلى amino acids , مثل lysine و arginine . ومن أمثلة أملاح quaternary ammonium الشائعة $N(CH_3)_4^+$.

عندما تحتوي المركبات من الصيغة (I) على مجموعة وظيفية أمينية, يمكن أن يكون ذلك أملاح أمونيوم رباعية, على سبيل المثال بالتفاعل مع عامل ألكلة وفقاً للطرق المعروفة لذوي المهارة. وتدخل مركبات quaternary ammonium هذه في نطاق الصيغة (I).

وتكون صور الأملاح من المركبات وفقاً للاختراع مقبولة صيدلانياً, وتمت مناقشة أمثلة الأملاح المقبولة صيدلانياً في :

Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. مع ذلك, يمكن تحضير أملاح غير مقبولة صيدلانياً كصور وسيطة التي يمكن تحويلها إلى أملاح مقبولة صيدلانياً. وتشكل هذه الأملاح غير المقبولة صيدلانياً والتي يمكن أن تفيد على سبيل المثال في تنقية أو فصل مركبات الاختراع جزءاً منه.

وتكون المركبات ذات الصيغة (I) التي تحتوي على مجموعة وظيفية أمينية N-oxides . وتشتمل الإشارة المذكورة في هذه الوثيقة إلى مركب له الصيغة (I) يحتوي على مجموعة وظيفية أمينية على N-oxides أيضاً.

وعندما يحتوي مركب على عدة مجموعات وظيفية أمينية, يمكن أكسدة واحدة أو أكثر من ذرات nitrogen لتكوين N-oxide .

ومن الأمثلة المحددة لـ N-oxide من tertiary amine أو ذرة nitrogen من الحلقة غير المتجانسة التي تحتوي على nitrogen .

يمكن تكوين N-oxides بمعالجة amine المناظر بعامل أكسدة مثل فوق أكسيد hydrogen أو فوق حامض hydrogen (مثل peroxycarboxylic acid), انظر على سبيل المثال :

.*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages

بشكل أكثر تحديداً, يمكن عمل N-oxides باستخدام إجراء :

L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), حيث يتفاعل المركب الأميني مع :

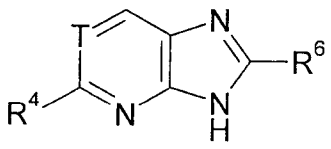
m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) , على سبيل المثال في مذيب خامل مثل

٥ dichloromethane .

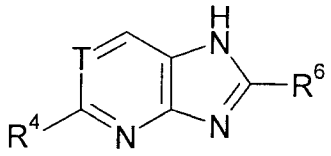
يمكن تواجد المركبات ذات الصيغة (I) في عدد من الأشكال الإيزوميرية المختلفة, وتشتمل أشكال صنوانية منها وإشارات إلى المركبات ذات الصيغة (I) على كل هذه الصور.

ولتفادي الشك, عند وجود المركب في العديد من الأشكال الإيزوميرية أو الصنوانية ويتم وصف أو توضيح واحد فقط, فإن الصيغة (I) تشتمل على الأشكال الأخرى مع ذلك.

١٠ على سبيل المثال, عندما تكون J^1-J^2 هي $N=CR^6$, تعد الأشكال الصنوانية A و B ممكنة بالنسبة للمجموعة الحلقية الثنائية.

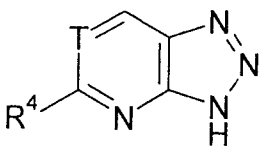


A

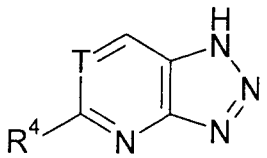


B

عندما تكون J^1-J^2 هي N=N, تعد الأشكال الصنوانية C و D ممكنة بالنسبة للمجموعة الحلقية الثنائية.

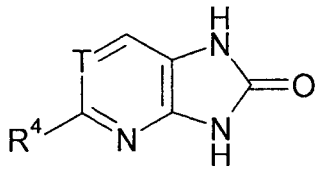


C

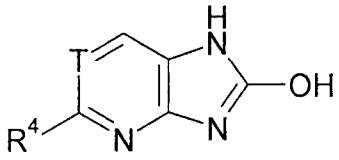


D

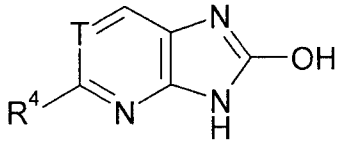
عندما تكون J^1-J^2 هي HN-CO, تعد الأشكال الصنوانية F و E ممكنة بالنسبة للمجموعة الحلقيـــة الثنائية.



E



F



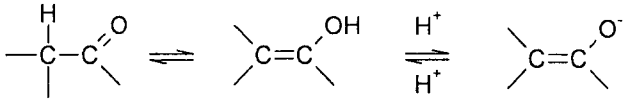
G

تدخل كل هذه الأشكال الصنوانية في الصيغة (I).

٥ وتشتمل الأمثال الأخرى للأشكال الصنوانية على keto-, enol – وصيغ– الإنولات, كمـــا فـــي الأزواج الصنوانية التالية على سبيل المثال: keto-, enol (موضحة فيما يلي) :

imine/enamine, amide/imino alcohol, amidine/amidine, nitroso/oxime,

thioketone/enethiol, and nitro/aci-nitro



keto enol enolate

١٠ عندما تحتوي المركبات ذات الصيغة (I) على واحدة أو أكثر من المراكز غير المتناظرة, ويمكن أن تتواجد في صورة اثنين أو أكثر من الإيزوميـــرات البصـــرية optical isomers , وتشـــتمل الإشارات إلى المركبات ذات الصيغة (I) على كل الصور الإيزوميرات البصرية منهـــا (مثـــل المتشاكلات enantiomers وepimers ومزدوجات التجاسم diastereoisomers) إما إيزوميرات بصرية فردية أو خلائط (مثل الخلائط الراسيمية) أو اثنين أو أكثر من الإيزوميرات البصرية, ما ١٥ لم يتضح من السياق غير ذلك.

يمكن أن تتميز الإيزوميرات البصرية optical isomers وتحدد بواسطة نشاطها البصري (مثل + as و-إيزوميرات, أو *d* و *l* إيزوميرات) أو يمكن أن تتميز فيما يتعلق بالكيمياء الفراغية باستخدام تسمية "R و S" تم تطويرها بواسطة :

Cahn, Ingold and Prelog, see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, and see also Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

يمكن فصل الإيزوميرات البصرية optical isomers بعدد من التقنيات تشتمل على كروماتوجراف غير متناظر (كروماتوجراف على حامل غير متناظر) وتعرف هذه التقنيات للمهرة في هذا المجال.

حيث توجد مركبات الصيغة (I) على هيئة صورتين أيزومريتين ضوئيتين أو أكثر، وقد تبدي متشاكل في زوج من المتشاكلات enantiomers مميزات تفوق المتشاكل الآخر، على سبيل المثال، بدلالة النشاط الحيوي. بذلك، وفي حالات معينة، قد يكون من المرغوب استخدام متشاكل واحد فقط من زوج المتشاكلات enantiomers كعامل علاجي، أو واحد فقط من مجموعة مزدوجات تجاسم. تبعاً لذلك، يوفر الاختراع تركيبات تحتوي على مركب من الصيغة (I) له مركز كيرالي واحد أو أكثر، حيث يوجد ٥٥٪ على الأقل (على سبيل المثال ٦٠٪ أو ٦٥٪ أو ٧٠٪ أو ٧٥٪ أو ٨٠٪ أو ٨٥٪ أو ٩٠٪ أو ٩٥٪ على الأقل) من مركب من الصيغة (I) على هيئة أيزومر ضوئي مفرد (على سبيل المثال متشاكل أو مزدوج تجاسم diastereoisomer). في أحد النماذج العامة، قد يوجد ٩٩٪ أو أكثر (على سبيل المثال الكل تماماً) من الكمية الكلية لمركب الصيغة (I) على هيئة أيزومر ضوئي مفرد (على سبيل المثال متشاكل أو مزدوج تجاسم diastereoisomer).

تشتمل مركبات الاختراع على مركبات ذات استبدال نظائري واحد أو أكثر، وتشتمل إشارة إلى عنصر محدد داخل مجالها على كل نظائر العنصر. على سبيل المثال، تشتمل إشارة إلى hydrogen داخل مجالها على 1H، و2H(D)، و3H(T). بالمثل، تشتمل الإشارة إلى كربون وأكسجين داخل مجالها على الترتيب على 12C و13C و14C و16O و18O.

قد تكون النظائر نشطة إشعاعياً أو غير نشطة إشعاعياً. في أحد نماذج الاختراع، لا تحتوي المركبات على نظائر نشطة إشعاعياً. يتم تفضيل مثل هذه المركبات للاستخدام العلاجي. في نموذج آخر، على أي حال، قد يحتوي المركب على نظير مشع واحد أو أكثر. قد تكون المركبات المحتوية على مثل هذه النظائر المشعة مفيدة في سياق تشخيصي.

يتم أيضاً اشتمال esters مثل acyloxy esters و oxy acyl esters لمركبت الصيغة (I) التي تحمل مجموعة carboxylic acid أو مجموعة hydroxyl بواسطة الصيغة (I). في أحد نماذج الاختراع، تشتمل الصيغة (I) داخل مجالها على esters مركبات الصيغة (I) الحاملة لمجموعة carboxylic acid أو مجموعة hydroxyl . من أمثلة esters هي مركبات تحتوي على المجموعة -C(=O)OR، حيث تكون R عبارة عن استبدال ester ، على سبيل المثال مجموعة alkyl C_{1-7} ، أو مجموعة heterocyclyl C_{3-20} ، أو مجموعة aryl C_{5-20} ، ومن المفضل مجموعة alkyl C_{1-7} . تشتمل أمثلة محددة لمجموعات الإستر، ولكنها ليست قاصرة على $-C(=O)OCH_3$ ، و-$C(=O)OCH_2CH_3$، و$-C(=O)OC(CH_3)_3$ ، و-C(=O)OPh. يتم تمثيل أمثلة لمجموعات acyl oxy (إستر عكسي) بواسطة المجموعة -C(=O)OR، حيث تكون R عبارة عن استبدال acyl oxy على سبيل المثال، مجموعة alkyl C_{1-7} ، أو مجموعة heterocyclyl C_{3-20} ، أو مجموعة aryl C_{5-20} ، ومن المفضل مجموعة alkyl C_{1-7} . تشتمل أمثلة محددة لمجموعات الإستر، ولكنها ليست قاصرة على $-C(=O)OCH_3$ ، و$-C(=O)OCH_2CH_3$، و$-C(=O)OC(CH_3)_3$ ، و

-C(=O)OPh. أيضاً يكون من المشتمل بواسطة الصيغة (I) أي صور عديدة الشكل من المركبات وذوابات (على سبيل المثال hydrates) ومعقدت (على سبيل المثال، اشتمال معقدات أو مركبات clathrates مع مركبات مثل مركبات cyclodextrins ، أو معقدات مع معادن) للمركبات، وعقاقير أولية للمركبات. يقصد "بالعقاقير الأولية" على سبيل المثال أي مركب والذي يتم تحويله في الكائن الحي إلى مركب فعال حيوياً من الصيغة (I).

على سبيل المثال، تكون بعض العقاقير الأولية عبارة عن esters المركب الفعال (على سبيل المثال، إستر غير متغير أيضياً مقبول فسيولوجياً). أثناء الأيض، يتم شطر مجموعة ester (-C(=O)OR) لإنتاج العقار الفعال. قد يتم تكوين مثل هذه esters بواسطة أسترة، على سبيل المثال، أي من مجموعات carboxylic acid -C(=O)OH في المركب الحالي، مع، حسب الملاءمة، قبل حماية أي من المجموعات المتفاعلة الأخرى في المركب الأصلي، متبوعة بواسطة إزالة حماية إذا تطلب الأمر ذلك.

تشتمل أمثلة لesters غير متغيرة أيضياً مثل هذه على تلك esters من الصيغة -C(=O)OR حيث تكون R عبارة عن:

C_{1-7}alkyl

(e.g., -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C_{1-7}aminoalkyl

(e.g., aminoethyl; 2-(N,N-diethylamino)ethyl; 2-(4-morpholino)ethyl); and

acyloxy-C_{1-7}alkyl

(e.g., acyloxymethyl;

acyloxyethyl;

pivaloyloxymethyl;

acetoxymethyl;

1-acetoxyethyl;

1-(1-methoxy-1-methyl)ethyl-carbonxyloxyethyl;

1-(benzoyloxy)ethyl; isopropoxy-carbonyloxymethyl;

1-isopropoxy-carbonyloxyethyl; cyclohexyl-carbonyloxymethyl;

1-cyclohexyl-carbonyloxyethyl;

cyclohexyloxy-carbonyloxymethyl;

1-cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl;

(4-tetrahydropyranyloxy) carbonyloxymethyl;

1-(4-tetrahydropyranyloxy)carbonyloxyethyl;

(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxymethyl; and

1-(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxyethyl).

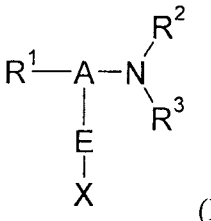
علاوة على ذلك، يتم تنشيط بعض العقاقير الأولية إنزيمياً لإنتاج المركب الفعال، أو مركب، والذي ينتج عند التفاعل الكيميائي الإضافي المركب الفعال (على سبيل المثال، على هيئة علاج عقار أولي موجه الإنزيم بواسطة جسم مضاد (ADEPT)، أو على هيئة علاج عقار أولي موجه الإنزيم بواسطة عامل وراثي (GDEPT)، أو على هيئة علاج عقار أولي موجه الإنزيم بواسطة بوليمر (PDEPT)، أو على هيئة علاج عقار أولي موجه الإنزيم بواسطة مركب ترابطي (LIDEPT)، الخ). على سبيل المثال، قد يكون العقار الأولي عبارة عن مشتق سكر أو مرافق glycoside آخر، أو قد يكون عبارة عن مشتق amino acid ester .

طرق لتحضير مركبات الصيغة (I)

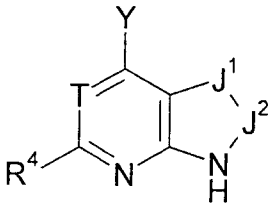
في هذا القسم، تشتمل الإشارات إلى مركبات الصيغة (I) على الصيغ (II) و(III) وكل من المجموعات الفرعية لها كما هي معينة في هذه البراءة إذا لم يتطلب السياق خلاف ذلك.

في سمة إضافية، يوفر الاختراع عملية لتحضير مركب من الصيغة (I) كما هي معينة في هذه البراءة.

يمكن تحضير مركبات الصيغة (I) حيث تكون E عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس بواسطة تفاعل مركب من الصيغة (X) مع مركب من الصيغة (XI) حيث قد تتم بصورة مناسبة حماية (X) و(XI) وحيث تكون A وE وR^1 إلى R^5 كما هي معينة في هذه البراءة من قبل، وتكون أحد المجموعات X وY عبارة عن مجموعة chlorine ، أو مجموعة bromine ، أو مجموعة iodine ، أو مجموعة trifluoromethanesulphonate (triflate) ، وتكون الأخرى من المجموعتين X وY عبارة عن متبقي boronate ester أو متبقي boronic acid .



(X)



(XI)

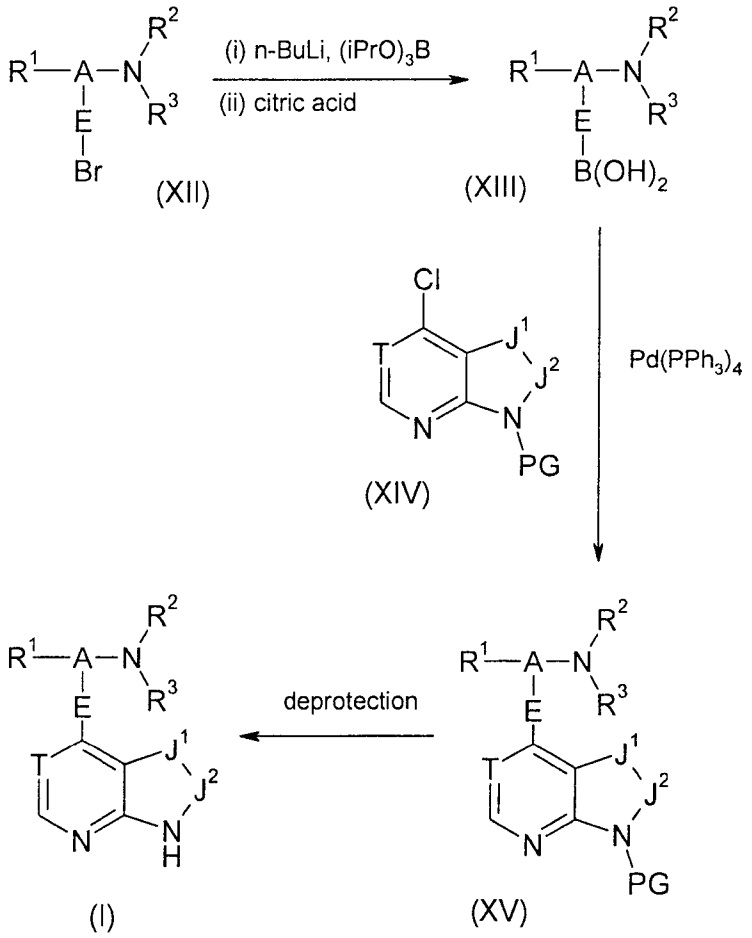
يمكن تنفيذ التفاعل تحت ظروف إقران Suzuki نمطية في وجود محفز palladium مثل tetrakis(triphenylphosphine)palladium أو محفز حلقة palladium (على سبيل المثال محفز حلقة palladium المشروح في R. B. Bedford & C.S.J. Cazin, *Chem. Commun.*, 2001, 1540-1541) وقاعدة (على سبيل المثال، كربونات مثل potassium carbonate). قد يتم تنفيذ التفاعل في مذيب قطبي، على سبيل المثال مذيب مائي مثل ethanol مائي، أو ether مثل dimethoxyethane أو dioxane ويتم بصورة نمطية إخضاع خليط التفاعل إلى تسخين، على سبيل المثال، إلى درجة حرارة ٨٠ °م أو أكثر، على سبيل المثال، درجة حرارة تزيد عن ١٠٠ °م.

يتم بيان مسار تخليقي توضيحي يشتمل على خطوة إقران Suzuki في مخطط ١. في مخطط ١، يتم تحويل مركب bromine و (XII) الذي تكون فيه E عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس، إلى boronic acid (XIII) بواسطة تفاعل مع alkyl lithium مثل بيوتيل ليثيوم وإستر بورات $(iPrO)_3B$. يتم بصورة نمطية تنفيذ التفاعل في مذيب قطبي جاف مثل tetrahydrofuran في درجة حرارة منخفضة (على سبيل المثال – ٧٨ °م).

يتم عندئذ تفاعل boronic acid الناتج (VIII) مع مركب chlorine و المحمي عند الطرفية N (XIV) في وجود tetrakis(triphenylphosphine)palladium تحت الظروف المشروحة من قبل. تتم عندئذ إزالة مجموعة الحماية PG (والتي يمكن أن تكون على سبيل المثال مجموعة :

tetrahydropyranyl (THP)) وذلك بواسطة المعالجة بحمض مثل hydrochloric ليعطي مركب الصيغة (I).

في مخطط ١، حيث تكون R^2 و/أو R^3 عبارة عن hydrogen ، تكون مجموعة amino NR^2R^3 محمية بصورة نمطية بواسطة مجموعة حماية مناسبة يتم توضيح أمثلة منها فيما يلي. إحدى مجموعات الحماية الخاصة والتي يمكن استخدامها في سياق إقران Suzuki هي المجموعة tert-butoxycarbonyl والتي يمكن إدخالها بواسطة تفاعل مجموعة amino مع di-*tert*-butylcarbonate في وجود قاعدة مثل triethylamine . يتم بصورة نمطية تنفيذ إزالة مجموعة الحماية في نفس الوقت عند إزالة مجموعة الحماية PG على المجموعة ثنائية الحلقة.



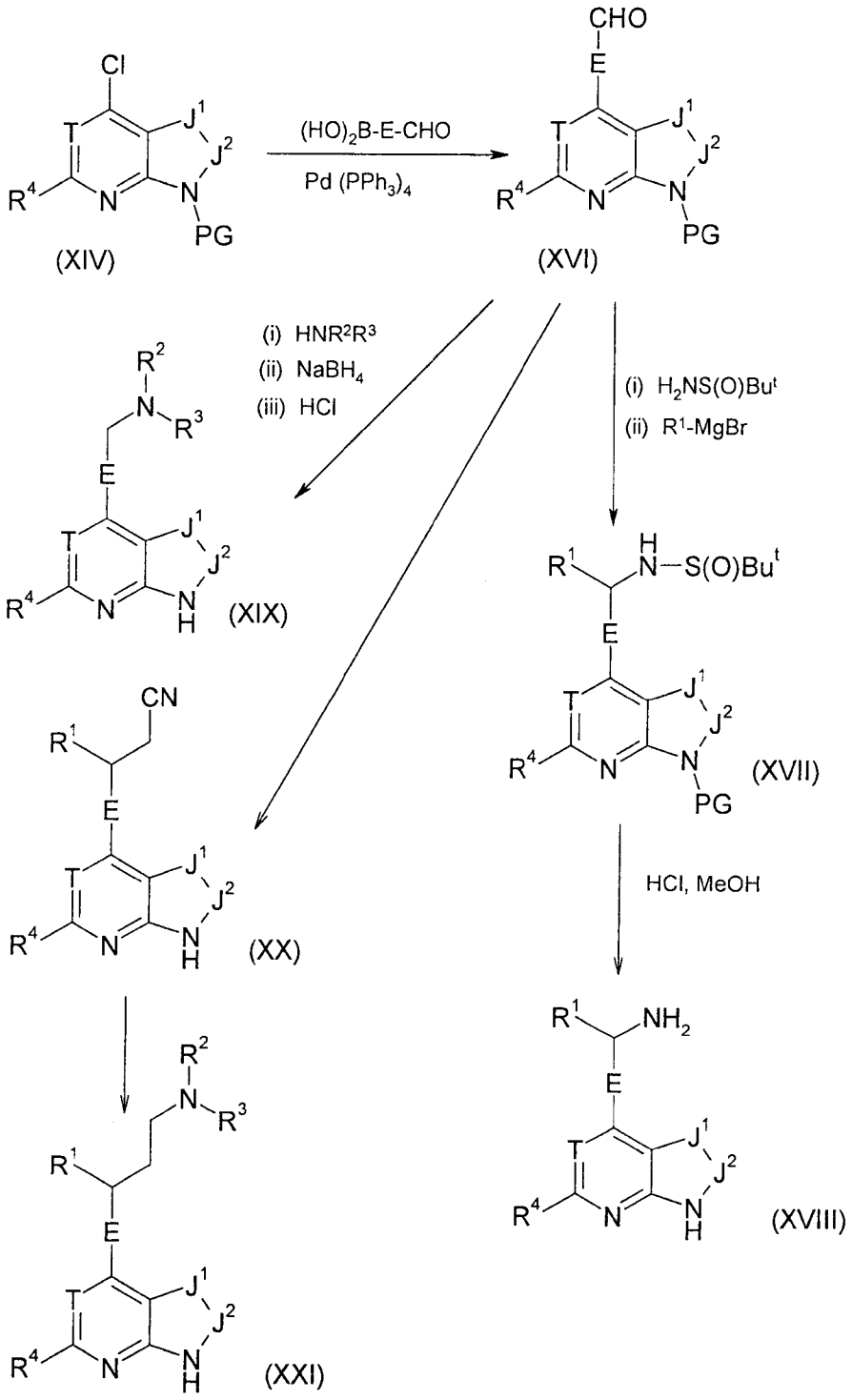
مخطط رقم ١

كبديل لاستخدام boronic acid (مركب XIII) في خطوة إقران Suzuki ، قد يتم استخدام boronate ester بدلاً منها. يمكن تحضير boronate esters (على سبيل المثال pinacolatoboronate) من مركب الصيغة (XII) بواسطة تفاعل مع diboronate ester مثل bis(pinacolato)diboron في وجود phosphine مثل tricyclohexyl-phosphine ومتفاعل palladium (0) مثل tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium (0) . يتم بصورة نمطية تنفيذ تكوين boronate ester في مذيب قطبي جاف غير مانح للبروتونات مثل dioxane مع التسخين إلى درجة حرارة حتى حوالي ١٠٠ °م، وعلى سبيل المثال حوالي ٨٠ °م.

يمكن أن يتم أيضاً تحضير مركبات الصيغة (I) من مركب(XVI) aldehyde كما هو مبين في مخطط رقم ٢. يمكن تحضير مركب(XVI) aldehyde بواسطة تفاعل مركب chlorine و ثنائي الحلقة محمي عند الطرفية N (XIV) مع مشتق boronic acid من الصيغة $(HO)_2$- B- E- CHO في وجود محفز $Pd(pph_3)_4$ تحت ظروف إقران Suzuki المشروحة من قبل. يمكن عندئذ استخدام aldehyde (XVI) لتحضير عدد من المركبات المختلفة من الصيغة (I). بذلك، وعلى سبيل المثال، يعطي تفاعل aldehyde مع tert-butyl sulphinamide في وجود عامل نزع ماء مناسب، مثل magnesium sulphate ، ومحفز حمض، pyridinium p-toluenesulphonate ، في dichloromethane في درجة حرارة الغرفة ليعطي مركب وسيط *tert*-butyl sulphinylimine (غير مبين) متبوعاً بواسطة تفاعل مع متفاعل جرجنارد R^1- MgBr، حيث R^1 عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس (على سبيل المثال في درجة حرارة الغرفة أو الارتجاع في tetrahydrofuran) المشتق (XVII) *tert*-butyl sulphinylamino والذي يمكن عندئذ تحليله بالماء وإزالة حمايته باستخدام hydrochloric في methanol ليعطي amine (XVIII).

يمكن تحقيق المركب المناظر (XIX) حيث A عبارة عن CH وR^1 عبارة عن hydrogen بواسطة أمينة مختزلة aldehyde (XV1) باستخدام amine HNR^2R^3 وعامل اختزال مثل borohydride

(على سبيل المثال، sodium borohydride) في مذيب قطبي مثل ethanol أو tetrahydrofuran (THF) في العادة في درجة حرارة مخفضة.



مخطط رقم ٢

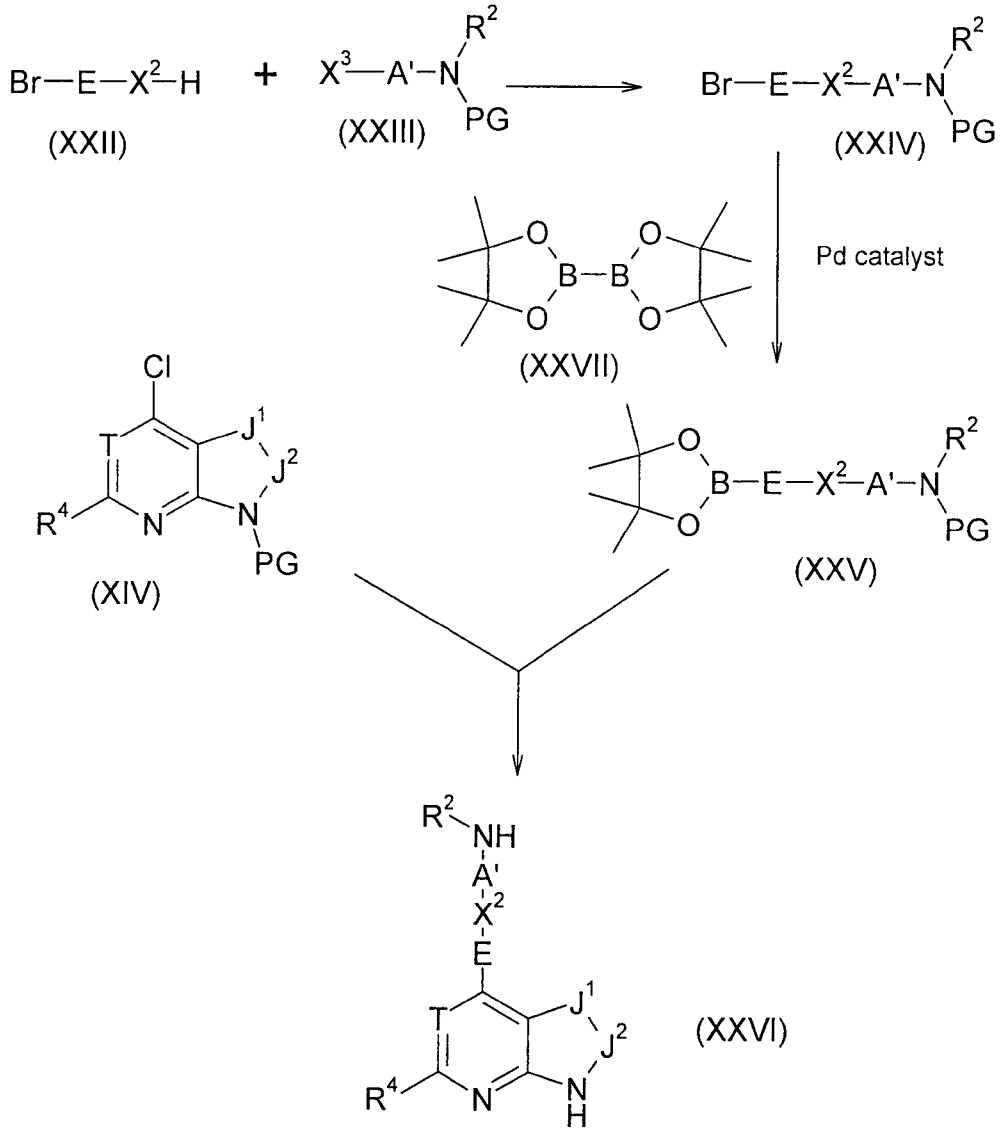
يمكن إحداث تكوين مركب من الصيغة (I) حيث تكون ANR^2R^3 عبارة عن $CHCH_2CN$ أو $CHCH_2CH_2NR^2R^3$ بواسطة تفاعل aldehyde (XV1) مع malononitrile أو ethylcyanoacetate في وجود قاعدة مثل :

sodium or potassium hydroxide or an amine such a diethylamine or triethylamine تحت ظروف تكثيف Knoevenagel قياسية (راجع، *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 4th edition, John Wiley & Sons, 1992, pages 945-947 and references therein) ليعطي مركب وسيط مشتق cyanoacrylate (غير مبين). يمكن عندئذ تفاعل مشتق cyanoacrylate مع متفاعل جرجنارد R^1-MgBr وإخضاع المنتج إلى تحليل مائي وإزالة مجموعة carboxy ل ليعطي مركب من الصيغة (XX) حيث تكون R^1 عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس. بصورة بديلة، يمكن معالجة مشتق cyanoacrylate بواسطة عامل اختزال والذي سوف يقلل انتقائياً الرابطة المزدوجة alkene للمجموعة cyanoacrylate بدون اختزال مجموعة nitrile ليعطي مشتق acetonitrile به استبدال (XIV). قد يتم استخدام borohydride مثل sodium borohydride لهذا الغرض. يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل الاختزال في مذيب مثل ethanol وفي العادة مع التسخين، على سبيل المثال إلى درجة حرارة حتى حوالي ٦٥ °م. يتم عندئذ إخضاع المنتج إلى تحليل مائي وإزالة مجموعة decarboxylation ليعطي مركب من الصيغة (XX) حيث تكون R^1 عبارة عن hydrogen .

قد يتم عندئذ اختزال مركب acetonitrile به استبدال (XX) إلى amine المناظر (XXI) بواسطة معالجة بعامل اختزال مناسب مثل نيكل مجزأ وammonia أو hydrazine في ethanol .

قد يتم تحضير مركبات الصيغة (I) حيث تكون A عبارة عن $CHCH_2$ وتكون R^1 عبارة عن hydrogen بواسطة تكثيف aldehyde (XV1) مع nitromethane في وجود قاعدة وعندئذ اختزال المركب الوسيط nitroethene الناتج (غير مبين).

يمكن أن يتم تكوين مركبات الصيغة (I) حيث تحتوي المجموعة A على ذرة غير متجانسة والتي يتم توصيلها مباشرة إلى E، وتكون E عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس بواسطة عملية من النوع المشروح في المخطط رقم ٣.



في المخطط رقم ٣، يتم تفاعل مشتق bromine و aryl أو مشتق bromine و aryl غير متجانس (XXII) حيث تكون X^2 عبارة عن O مع مركب hydroxy alkyl (XXIII) حيث تكون X^3 عبارة عن OH وتكون A' عبارة عن المتبقي من المجموعة A وتكون PG عبارة عن مجموعة حامية مثل مجموعة tert-butoxycarbonyl ، في تفاعل إقران Mitsunobu. يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل إقران Mitsunobu باستخدام :

diisopropylazodicarboxylate (DIAD) and triphenylphosphine كعامل الإقران في مذيب قطبي مثل THF.

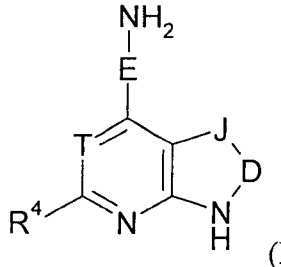
يمكن أن يتم أيضاً تكوين مركبات bromine و من الصيغة (XXIV) حيث تكون X^2 عبارة عن S أو NH بواسطة معالجة مركب من الصيغة (XXII) حيث تكون X^2 عبارة عن S مع مركب من الصيغة (XXIII) حيث تكون X^3 عبارة عن halogen ، وبصفة خاصة bromine أو chlorine . يمكن أن يتم تكوين مركبات من الصيغة (XXIV) حيث تكون X^2 عبارة عن NH بواسطة الأمينة الاختزالية لمركب من الصيغة (XXII) حيث تكون X^2 عبارة عن NH مع مركب من الصيغة (XXIII) حيث تكون X^3 عبارة عن مجموعة aldehyde .

يتم عندئذ تفاعل مركب bromine و الناتج (XXIV) مع مادة تفاعل داي boronate (XXVII) في وجود محفز palladium ليعطي مشتق boronates (XXV) والذي يمكن أن يتم إقرانه مع المركب chlorine و ثنائي الحلقة (XIV) تحت ظروف Suzuki ليعطي، بعد إزالة الحماية باستخدام حمض، مركب من الصيغة (XXVI).

في الإجراءات التحضيرية المخططة من قبل، يتم تنفيذ إقران مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير المتجانس بواسطة تفاعل halo-purine (أو نزع آزا نظير منها) أو مركب halo-aryl أو aryl غير متجانس مع boronate ester أو boronic acid في وجود محفز palladium وقاعدة.

تكون الكثير من مركبات boronates المناسبة للاستخدام في تحضير مركبات الاختراع متاحة تجارياً، على سبيل المثال من Boron Molecular Limited of Noble Park, Australia, or from Combi-Blocks Inc, of San Diego, USA. حيث تكون مركبات boronates غير متاحة تجارياً، فإنه يمكن تحضيرها بواسطة طرق معروفة في الفن، على سبيل المثال كما هو مشروح في مقالة الاطلاع بواسطة N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, *95*, 2457. بذلك، يمكن تحضير مركبات boronates بواسطة تفاعل مركب bromine و المناظر مع alkyl lithium مثل بيوتيل ليثيوم وعندئذ التفاعل مع إستر بورات. يمكن أن يتم، حسب الرغبة التحليل المائي لمشتق إستر boronates الناتج ليعطي boronic acid المناظر.

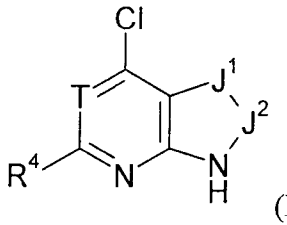
يمكن تحضير مركبات الصيغة (I) التي تحتوي فيها المجموعة A على ذرة nitrogen موصلة إلى المجموعة E بواسطة إجراءات تخليقية معروفة جيداً من مركبات من الصيغة (XXVIII) أو صورة محمية منها. يمكن الحصول على مركبات من الصيغة (XXVIII) بواسطة تفاعل إقران Suzuki لمركب من الصيغة (XIV) (راجع المخطط رقم ١) مع مركب من الصيغة $(HO)_2B\text{-}E\text{-}NH_2$ أو مشتق محمي بواسطة N منها.



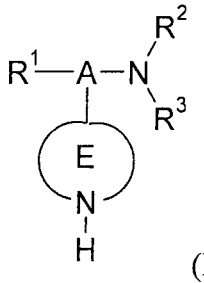
(XXVIII)

يمكن تحضير مركبات الصيغة (I) حيث تكون E عبارة عن مجموعة حلقية غير عطرية أو مجموعة غير حلقية ويتم توصيلها إلى مجموعة مزدوجة الحلقة بواسطة ذرة nitrogen وذلك بواسطة تفاعل مركب من الصيغة (XXIX) مع مركب أمين $H_2N\text{-}G$ أو مركب من الصيغة

(XXX) أو مشتق محمي منها، حيث تكون G كما هي معينة في هذه البراءة وتمثل الحلقة E مجموعة حلقية E تحتوي على مجموعة NH أليفة للنواة كعضو حلقي.



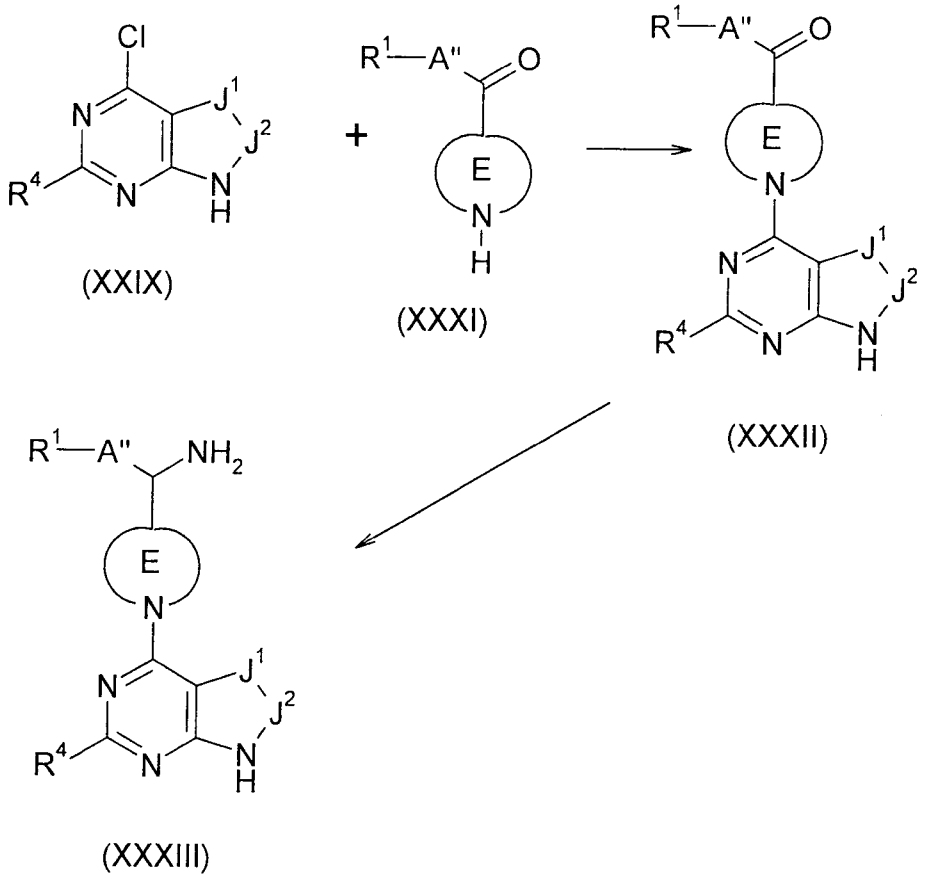
(XXIX)



(XXX)

يتم بصورة نمطية تنفيذ التفاعل في مذيب قطبي مثل alcohol (على سبيل المثال، ethanol أو propanol أو n-butanol) في درجة حرارة مرتفعة، على سبيل المثال درجة حرارة في المنطقة من ٩٠ °م إلى ١٦٠ °م. قد يتم تنفيذ التفاعل في أنبوبة محكمة، بصفة خاصة حيث تتجاوز درجة حرارة التفاعل المرغوبة درجة غليان المذيب. عندما تكون T عبارة عن N، يتم بصورة نمطية تنفيذ التفاعل في درجة حرارة في المدى من حوالي ١٠٠ °م إلى ١٣٠ °م ولكن، عندما تكون T عبارة عن CH، قد يتم الاحتياج إلى درجات حرارة أعلى، على سبيل المثال حتى حوالي ١٦٠ °م، وبذلك قد يتم استخدام مذيبات بدرجة غليان أعلى مثل dimethylformamide. بصفة عامة، سوف يتم استخدام وفرة من amine الأليف للنواة و/أو سوف يتم الاشتمال على قاعدة غير متفاعلة إضافية مثل triethylamine في خليط التفاعل. قد يتم تنفيذ تسخين خليط التفاعل بواسطة وسيلة معتادة أو بواسطة استخدام سخان ميكروويف.

في تغيير للطريقة السابقة، قد يتم تفاعل المركب من الصيغة (XXIX) مع ketone من الصيغة (XXXI)، وتكون ''A عبارة عن رابطة أو مجموعة alkylene مثل Methylene) كما هو مبين في المخطط رقم ٤.



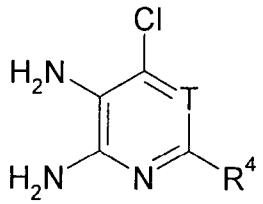
(XXIX) (XXXI) (XXXII) (XXXIII)

مخطط رقم ٤

يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل الketone (XXXI) مع المركب chlorine و مزدوج الحلقة (XXIX) في مذيب كحولي مثل butanol –n في درجة حرارة مرتفعة، على سبيل المثال في المنطقة ١٠٠°م وفي وجود قاعدة غير متداخلة مثل triethylamine . يتم عندئذ إخضاع الketone الناتج (XXXII) إلى أمينة اختزالية باستخدام ammonium acetate في وجود عامل مختزل مثل sodium cyanoborohydride في مذيب قطبي مثل methanol .

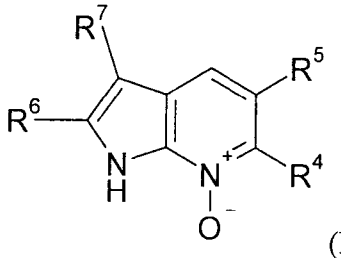
تكون مركبات الصيغة (XXIX) متاحة تجارياً أو يمكن تحضيرها طبقاً لطرق معروفة جيداً للشخص الماهر. على سبيل المثال، يمكن أن يتم تحضير مركبات من الصيغة (XXIX) حيث تكون T عبارة عن N وتكون J^1-J^2 عبارة عن CH=N من مركب hydroxy المناظر بواسطة التفاعل مع عامل chlorinating مثل $POCl_3$. يمكن أن يتم تحضير مركبات من الصيغة

(XXIX) حيث تكون J^1-J^2 عبارة عن HN-C(O) بواسطة تفاعل مركب ortho-diamino من الصيغة (XXXIV) مع carbonyl di-imidazole في وجود قاعدة غير متداخلة مثل triethylamine .



(XXXIV)

يمكن أن يتم تحضير مركبات الصيغة (XXIX) حيث تكون T عبارة عن CR^5 وتكون J^1-J^2 عبارة عن $(R^7)H=CH(R^6)$ من الـ N-oxide من الصيغة (XXXV) بواسطة التفاعل مع phosphorus oxychloride في درجة حرارة مرتفعة، على سبيل المثال درجة حرارة الارتجاع لـ $POCl_3$.

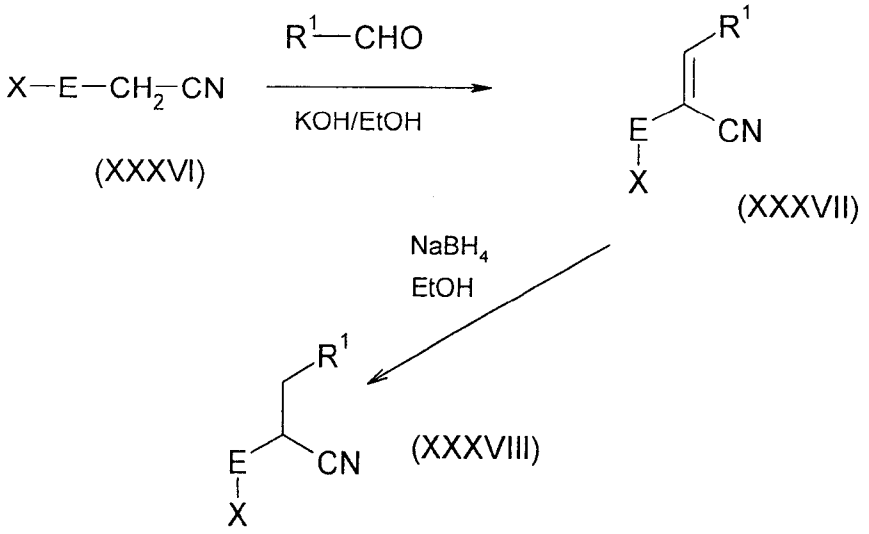


(XXXV)

قد يتم تحضير مواد البداية من الصيغ (X) و(XII) بواسطة طرق معروفة جيداً للشخص الماهر. على سبيل المثال، عندما تكون E عبارة عن مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس، وتكون X عبارة عن halogen مثل bromine ، وتكون المجموعة R^1-A-NR^2R^3 عبارة عن $CH(CN)CH_2R^1$ ، يمكن صنع مركب من الصيغة (I) طبقاً للطريقة الموضحة في المخطط رقم ٥. تكون مادة البداية للمسار التخليقي المبين في المخطط رقم ٥ عبارة عن aryl – أو heteroarylmethyl nitrile به استبدال بواسطة halo (XXXVI) تكون فيها X عبارة عن ذرة chlorine أو ذرة bromine أو ذرة iodine أو مجموعة triflate . يتم تكثيف nitrile

(XXXVI) مع aldehyde R^1CHO في وجود قلوي مثل sodium hydroxide أو potassium hydroxide في نظام مذيب مائي مثل ethanol مائي. يمكن تنفيذ التفاعل في درجة حرارة الغرفة.

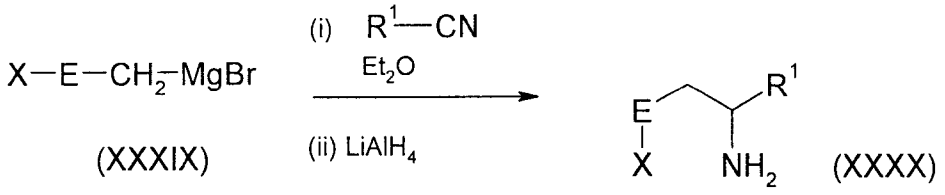
تتم عندئذ معاجة مشتق acrylonitrile به استبدال الناتج (XXXVII) بعامل اختزال سوف يختزل الرابطة المزدوجة للألكين بدون اختزال مجموعة nitrile . قد يتم استخدام بورو hydride مثل بورو sodium hydride لهذا الغرض ليعطي مشتق acetonitrile به استبدال (XXXVIII). يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل الاختزال في مذيب مثل ethanol وفي العادة مع التسخين، على سبيل المثال إلى درجة حرارة حتى حوالي ٦٥ °م. بعد تفاعل مع مركب boronate من الصيغة (XI) حيث تكون Y عبارة عن boronate ester أو متبقي boronic acid تحت ظروف إقران Suzuki المشروحة من قبل، يمكن أن يتم اختزال مجموعة nitrile إلى مجموعة CH_2NH_2 المناظرة بواسطة معالجة بعامل مختزل مناسب مثل نيكل مجزأ وammonia في ethanol . بصورة بديلة، يمكن أن يتم اختزال مجموعة nitrile إلى مجموعة amino ومجموعة حماية amine المدخلة قبل الإقران مع boronates .



يكون المسار التخليقي المبين في مخطط التفاعل رقم ٥ باعثاً لمركبات amino من الصيغة (X) أو (XII) التي يتم فيها توصيل R^1 إلى الموضع β بالنسبة لمجموعة amino ، يمكن عكس المجموعات الوظيفية على مادتي البداية في خطوة التكثيف بحيث يتم تكثيف مركب من الصيغة X-E-CHO حيث تكون X عبارة عن bromine أو chlorine أو iodine أو مجموعة triflate مع مركب من الصيغة R^1-CH_2-CN ليعطي مشتق acetonitrile به استبدال والذي يتم اختزاله إلى مشتق acetonitrile قبل الإقران مع boronates (XI، Y = متبقي boronate) واختزال مجموعة cyano إلى مجموعة amino .

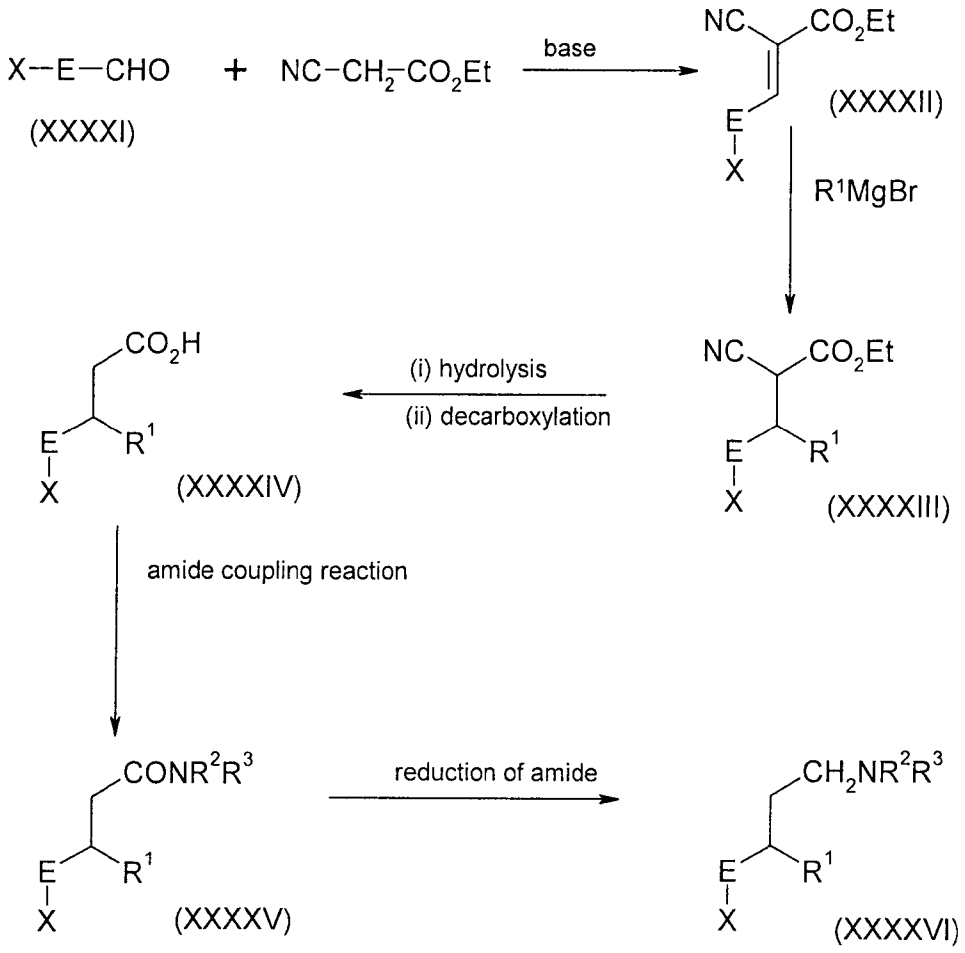
يمكن تحضير مركبات الصيغة (X) أو (XII) التي يتم فيها توصيل R^1 إلى الموضع α بالنسبة لمجموعة amino بواسطة متوالية التفاعلات المبينة في المخطط رقم ٦.

في المخطط رقم ٦، تكون مادة البداية عبارة عن مادة تفاعل جرجنارد aryl – أو aryl غير متجانس Methyl به استبدال بواسطة halo (XXXIX، X = bromine أو chlorine) والتي يتم تفاعلها مع R^1- CN nitrile في ether جاف مثل diethyl ether لتعطي مركب وسيط amine (غير مبين) والذي يتم اختزاله ليعطي amine (XXXX) باستخدام عامل اختزال مثل lithium aluminium hydride . يمكن أن يتم تفاعل amine (XXXX) مع boronate ester أو boronic acid (XI) تحت ظروف إقران Suzuki المشروحة من قبل لإنتاج مركب الصيغة (I).



مخطط رقم ٦

يمكن تحضير مركبات الصيغة (X) أو (XII) التي يتم فيهـا توصـيل R^1 و E إلـى نفـس ذرة الكربون كما هو مبين في المخطط رقم ٧.



مخطط رقم ٧

٥ يتم تكثيف مركب(XXXXI) aldehyde حيث تكون X عبـارة عـن bromine أو chlorine أو iodine أو مجموعة triflate مع ethylcyanoacetate في وجود قاعدة ليعطي مركـب وسـيط إستر cyanoacrylate (XXXXII). يتم بصورة نمطية تنفيذ التكثيف في وجـود قاعـدة ، مـن المفضلليست hydroxy د مثل piperidine ، بواسطة تسخين تحت ظروف Dean Stark .

يتم عندئذ تفاعل المركب الوسيط cyanoacrylate (XXXXII) مـع مـادة تفاعـل جرجنـارد R^1MgBr مناسبة لإدخال المجموعة R^1 بواسطة إضافة Michael إلى الرابطة المزدوجة كربون-

كربون من شق acrylate . قد يتم تنفيذ تفاعل جرجنارد في مذيب قطبي غير مانح للبروتونات مثل tetrahydrofuran في درجة حرارة منخفضة، على سبيل المثال عند حوالي صفرْم. يكون منتج تفاعل جرجنارد هو H ester (XXXXIII) ويتم إخضاع هذا إلى تحليل مائي ونزع مجموعة decarboxylation ليعطي مشتق propionic acid (XXXXIV). يمكن أن يتم إحداث خطوات التحليل المائي ونزع مجموعة decarboxylation بواسطة تسخين في وسط حمضي، على سبيل المثال خليط من sulphuric acid and acetic acid.

يتم تحويل مشتق propionic acid (XXXXIV) إلى amide (XXXXV) بواسطة تفاعل مع أمين HNR^2R^3 تحت ظروف مناسبة لتكوين رابطة amide. يتم بصورة مفضلة تنفيذ تفاعل الإقران بين مشتق حمض البروبيونيك (XXXXIV) و HNR^2R^3 amine في وجود مادة تفاعل من النوع المستخدم بصورة شائعة في تكوين وصلات peptide. تشتمل أمثلة لمثل هذه المواد المتفاعلة على :

1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (Sheehan *et al, J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide

(مشار إليها إما باسم EDC أو EDAC) (Sheehan *et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525*) ،

وعوامل إقران أساسها uronium مثل :

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU)

وعوامل إقران أساسها phosphonium مثل :

1-benzo-triazolyloxytris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) (Castro *et al, Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Carbodiimide-based coupling agents are advantageously used in combination with 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.,* 1993, 115, 4397) or 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034).

تشتمل عوامل إقران مفضلة على EDC (EDAC) وDCC في توليفة مع HOAt أو HOBt.

يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل الإقران في مذيب غير مائي غير مانح للبروتونات مثل acetonitrile, dioxan, dimethylsulphoxide, dichloromethane, dimethylformamide or N-methylpyrrolidine;

أو مذيب مائي بصورة اختيارية مع مذيب مشترك واحد أو أكثر قابلة للمزج. يمكن تنفيذ التفاعل في درجة حرارة الغرفة أو، حيث تكون المواد المتفاعلة أقل تفاعلية (على سبيل المثال في حالة مركبات anilines فقيرة في الإلكترونات تحمل مجموعات سحب إلكترونات مثل مجموعات سلفون amide) في درجة حرارة مرتفعة بصورة ملائمة. على سبيل المثال tertiary amine مثل triethylamine أو *N,N*-diisopropylethylamine.

حيث يكون amine HNR^2R^3 عبارة عن ammonia ، يمكن تنفيذ تفاعل إقران amide باستخدام ، 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI)التنشيط carboxylic acid قبل إضافة ammonia .

كبديل، قد يتم استخدام مشتق متفاعل من carboxylic acid ، على سبيل المثال anhydride أو acid chloride . يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل مع مشتق متفاعل مثل anhydride بواسطة تقليب amine وanhydride في درجة حرارة الغرفة في وجود قاعدة مثل pyridine .

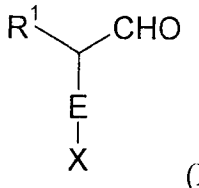
يمكن أن يتم تحويل amide (XXXXV) إلى مركب من الصيغة (I) حيث يكون لـ A مجموعة استبدال oxo بجوار المجموعة NR^2R^3 بواسطة تفاعل مع boronate (XI) تحت ظروف إقران Suzuki كما هي مشروحة من قبل. يمكن بصورة تالية أن يتم اختزال amide الناتج من الصيغة (I) باستخدام عامل اختزال hydride مثل lithium aluminium hydride في وجود aluminium chloride ليعطي مركب من الصيغة (I) وحيث تكون A عبارة عن $-CH-CH_2-CH_2-$. يتم بصورة نمطية تنفيذ تفاعل الاختزال في مذيب ether ، على سبيل المثال diethyl ether ، مع تسخين إلى درجة حرارة الارتجاع للمذيب.

بدلا من تفاعل amide (XXXXV) مع boronates أو boronic acid (XI)، قد يتم بدلاً من ذلك اختزال amide مع lithium aluminium hydride/ aluminium chloride في مذيب ether في درجة حرارة الجو المحيط، ليعطي amine المناظر (XXXXVI) والذب قد يتفاعله مع boronates أو boronic acid (XI) تحت ظروف إقران Suzuki المشروحة من قبل ليعطي مركب من الصيغة (I).

من أجل الحصول على مماثل amine المحتوي على مجموعة Methylene واحدة أقل، ويمكن أن يتم تحويل carboxylic acid (XXXXIV) إلى أزيد بواسطة طرق قياسية وإخضاعه إلى إعادة ترتيب Curtius (راجع :

Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, John Wiley & sons, 1992, pages 1091-1092

يمكن أن يتم تحضير المركبات الوسيطة من الصيغة (X) حيث يكون الشق X عبارة عن ذرة chlorine أو ذرة bromine أو ذرة iodine وتكون A عبارة عن مجموعة $-CH-CH_2-$ بواسطة أمينة اختزالية لمركب aldehyde من الصيغة (XXXXVII):

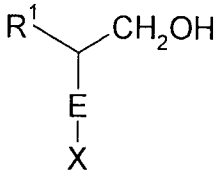


(XXXXVII)

مع أمين من الصيغة HNR^2R^3 تحت ظروف أمينة اختزالية قياسية، على سبيل المثال في وجود sodium cyanoborohydride في مذيب ethanol مثل methanol أو ethanol .

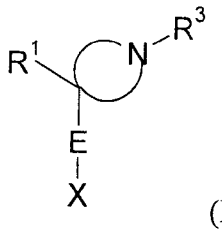
يمكن الحصول على مركب aldehyde (XXXXVII) من alcohol المناظر (XXXXVIII) باستخدام، Dess-Martin periodinane (راجع :

Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Soc.*, 1983, *48*, 4155 and *Organic Syntheses*, Vol. 77, 141.



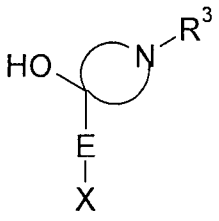
(XXXXVIII)

يمكن تكوين مركبات من الصيغة (I) حيث تكون A، وN، وR^2 تكوّن مجموعة سبيرو حلقية وذلك بواسطة إقران Suzuki لـ boronate أو مركب boronic acid من الصيغة (XI) مع مركب وسيط spirocyclic من الصيغة (XXXXIX) أو مشتق محمي بواسطة N منها.



(XXXXIX)

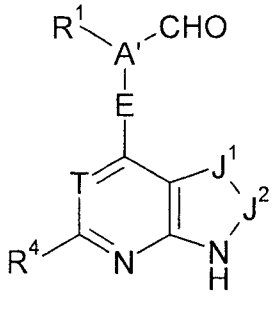
يمكن تكوين المركبات الوسيطة spirocyclic من الصيغة (L) حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة aryl مثل مجموعة phenyl بها استبدال اختياري، بواسطة ألكلة Friedel Crafts لمركب aryl R^1-H مع مركب من الصيغة (L):



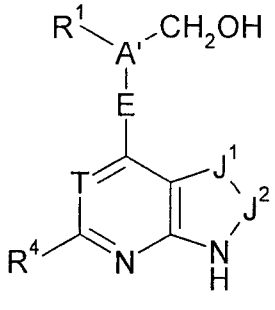
(L)

يتم بصورة نمطية تنفيذ الألكلة alkylation في وجود حمض لويس مثل aluminium chloride في درجة حرارة منخفضة، على سبيل المثال أقل من ٥ °م.

في طريقة إضافية لتحضير مركب من الصيغة (I) حيث يتم توصيل الشق NR^2R^3 إلى مجموعة CH_2 للشق A، ويمكن إقران aldehyde من الصيغة (LI) مع أمين من الصيغة HNR^2R^3 تحت ظروف أمينة اختزالية كما هي مشروحة من قبل. في الصيغة (LI) و(LII)، تكون A' عبارة عن المتبقي من المجموعة A– أي تشكل الشقوق A' و CH_2 سوياً المجموعة A. يمكن تكوين aldehyde (LI) بواسطة أكسدة alcohol (LII) المناظر باستخدام Dess-Martin periodinane ، على سبيل المثال.



(LI)



(LII)

بمجرد تكوينها، يمكن تحويل الكثير من مركبات الصيغة (I) إلى مركبات أخرى من الصيغة (I) باستخدام تحويلات داخلية قياسية للمجموعة الوظيفية.

على سبيل المثال، يمكن تحويل مركبات من الصيغة (I) أو صور محمية منها حيث J1-J2 تكون CH=N إلى مركب مناظر حيث J^1-J^2 تكون N-C(CO) بإدخال bromine عند ذرة كربون في J^1-J2 مع عامل إدخال bromine مثل N-bromosuccinimide (NBS) يتبعه تحليل مائي بحمض معدني مثل hydrochloric acid .

تتضمن الأمثلة الأخرى من التحويلات الداخلية اختزال مركبات من الصيغة (I) والتي يشكل NR^2R^3 جزءا من مجموعة نيتريل إلى مجموعة amine المناظرة. يمكن تحويل المركبات التي تكون فيها NR^2R^3 عبارة عن مجموعة NH_2 إلى alkyl أمين المناظر بألكلة اختزالية، أو إلى مجموعة حلقية.

يمكن أن توجد أمثلة التحويلات البينية والمواد الكاشفة للمجموعة الوظيفية والظروف الخاصة بإجراء مثل هذه التحويلات على سبيل المثال في

Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), and *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

في الكثير من التفاعلات المبينة عاليه، قد يكون من الضروري لحماية واحد أو أكثر من المجموعات منع حدوث التفاعل في مكان غير مطلوب على الجزيء. يمكن أن نجد أمثلة على المجموعات الحامية، وطرق حماية وإزالة حماية المجموعات الوظيفية في

Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

يمكن على سبيل المثال، حماية مجموعة hydroxy في صورة (-OR) ether أو an ester (-OC(=O)R), على سبيل المثال، على هيئة:

t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or t-butyldimethylsilyl ether; or an acetyl ester (-OC(=O)CH_3, -OAc).

يمكن حماية aldehyde أو مجموعة ketone ، على سبيل المثال، في صورة (R- acetal $CH(OR)_2$) or ketal ($R_2C(OR)_2$) على التوالي، والتي يتم فيها تحويل مجموعة carbonyl (C=O<) إلى diether (C(OR)$_2$<) بالتفاعل مع، على سبيل المثال، alcohol رئيسي. تتم إعادة توليد aldehyde أو مجموعة ketone بسهولة باستخدام كمية كبيرة زائدة من الماء في وجود حمض. يمكن حماية مجموعة أمين، على سبيل المثال، في صورة amide (-NRCO-R) أو يوريثان (-NRCO-OR)، على سبيل المثال، في صورة:

methyl amide (-NHCO-CH_3); a benzyloxy amide (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz); as a t-butoxy amide (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); a 2-biphenyl-2-propoxy amide (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), as a 9-fluorenylmethoxy amide (-NH-Fmoc), as a 6-nitroveratryloxy amide (-NH-Nvoc), as a 2-trimethylsilylethyloxy amide (-NH-Teoc), as a 2,2,2-trichloroethyloxy amide (-NH-Troc), as an allyloxy amide (-NH-Alloc), or as a 2-(phenylsulphonyl)ethyloxy amide (-NH-Psec).

تتضمن المجموعات الحامية لمركبات amines ، مثل مركبات cyclic amines ومجموعات N-H toluenesulphonyl (tosyl) and methanesulphonyl (mesyl) مجموعات حلقية غير متجانسة، ومجموعات benzyl مثل مجموعة para-methoxybenzyl (PMB) . يمكن حماية مجموعة

carboxylic acid في صورة esterعلى سبيل المثال، في صورة C1-7 alkyl ester (مثلا، methyl ester; a t-butyl ester)؛ أو C1-7 haloalkyl ester (مثلا، C1-7 trihaloalkyl ester) benzyl ester; a مثلا) triC1-7 alkylsilyl-C1-7alkyl ester; or a C5-20 aryl-C1-7 alkyl ester nitrobenzyl ester)؛ أو في صورة amide على سبيل المثال في صورة Methyl amide . يمكن حماية مجموعة thiol ، على سبيل المثالن في صورة thioether (-SR)، على سبيل المثال، في صورة: benzyl thioether; an acetamidomethyl ether (-S-CH2NHC(=O)CH3).

عزل وتنقية مركبات الاختراع

يمكن عزل وتنقية مركبات الاختراع وفقا لأساليب قياسية معروفة جيدا للشخص المتمرس في المجال. تكمن أحد الأساليب ذات الفائدة الخاصة في تنقية المركبات في كروماتوجراف السائل التحضيري باستخدام التصوير المطياف الكتلي لكشف المركبات المنقاة البارزة من عمود الكروماتوجراف.

يكون LC-MS التحضيري طريقة قياسية وفعالة مستخدمة لتنقية جزيئات عضوية صغيرة مثل المركبات المبينة هنا. يمكن تفاوت الطرق المستخدمة لكروماتوجراف السائل (LC) وقياس المطياف الكتلي (MS) لتوفير فصل أفضل للمواد الخام وكشف محسن للعينات بواسطة MS. إن الحصول على أمثل استخدام لطريقة LC للمكون التحضيري سوف تشمل أعمدة متغايرة، ومحاليل شطف متطايرة ومعدلات، ومكونات. تكون الطرق معروفة جيدا في مجال الاستفادة القصوى من طرق LC-MS التحضيرية واستخدامهم بعد ذلك لتنقية المركبات. يتم وصف هذه الطرق في

Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C.,

Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

المركبات الوسيطة الكيميائية

يكون الكثير من المركبات الوسيطة الكيميائية المبينة عاليه جديدة وتشكل هذه المركبات الوسيطة الجديدة جانبا آخر من الاختراع.

الصيغ الصيدلانية

في حين يكون من الممكن إعطاء المركب الفعال بمفرده، إلا أنه يفضل إعطاؤه في صورة تركيبة صيدلانية (مثلا، صيغة) تشتمل على مركب فعال واحد على الأقل من الاختراع إلى جانب واحد أو أكثر من المواد الناقلة carriers ، أو المواد المساعدة adjuvants ، أو السواغات excipients ، أو محاليل التخفيف diluents ، أو المواد المالئة fillers ، أو محاليل التنظيم buffers ، أو مواد التثبيت stabilisers ، أو المواد الحافظة preservatives ، أو المزلقات lubricants ، أو مواد أخرى معروفة جيدا للمتمرسين في المجال واختياريا عوامل علاجية أو وقائية أخرى.

وبالتالي، يقدم الاختراع الحالي أيضا تركيبات صيدلانية، كما تم تحديدها مسبقا، وطرقا لعمل تركيبة صيدلانية تشتمل على مزج مركب فعال واحد على الأقل، كما تم تحديده مسبقا، إلى جانب واحد أو أكثر من المواد الناقلة carriers ، أو السواغات excipients ، أو المحاليل المنظمة، أو المواد المساعدة adjuvants ، أو مواد التثبيت stabilisers ، أو المواد الأخرى كما تم وصفها في السياق.

إن مصطلح"مقبول صيدلانيا" وفقا لاستخدامه في السياق يتعلق بالمركبات، والمواد، والتركيبات، و/أو صور الجرعات التي تقع في نطاق الرأي الطبي الصائب، أو تكون مناسبة للاستخدام في تلامس مع أنسجة المريض (مثلا، إنسان) بدون سمية، أو تهيج، أو استجابة حساسية مفرطة، أو مشكلة أو مضاعفة أخرى، متناسبة مع نسبة فائدة/ مخاطرة معقولة.يجب كذلك أن تكون كل مادة ناقلة، أو سواغ الخ "مقبولا" بمعنى أن يكون متوائما مع المكونات الأخرى للصيغة.

وفقا لما سبق، في جانب آخر، يقدم الاختراع مركبات من الصيغة (I) ومجموعات فرعية منها وفقا لما هو معرف مسبقا في السياق في صورة تركيبات صيدلانية.

يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية في أي صورة مناسبة للإعطاء عن طريق الفم oral ، أو عن غير طريق القناة الهضمية parenteral ، أو موضعيا topical ، أو في الأنف intranasal ، أو ophthalmic ، أو otic ، او في المستقيم rectal ، او في المهبل intra-vaginal ، أو عبر الجلد. حيثما تكون التركيبة معدة للإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية، فإنه يمكن صياغتها للإعطاء في الوريد، أو في العضلات، أو في البريتون، أو تحت الجلد أو للإعطاء المباشر في العضو او النسيج المستهدف بالحقن، او التسريب الوريدي أو أي وسيلة توصيل أخرى.

تتضمن الصيغ الصيدلانية المهيأة للإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية محاليل حقن معقمة مائية وغير مائية يمكن أن تحتوي على مركبات مضادة للأكسدة، أو محاليل منظمة، أو مواد ؟ ومواد مذابة تجعل الصيغة متساوية التركيز مع دم المتلقي المقصود؛ ومعلقات مائية وغير مائية معقمة يمكن أن تتضمن عوامل تعليق وعوامل تغليظ قوام. يمكن تقديم الصيغ في عبوات جرعة-وحدة أو متعددة الجرعة، على سبيل المثال، الأمبولات والقوارير محكمة الغلق، و يمكن تخزينها في حالة مجففة بالتجميد (تجفيف بالتجميد) لا يتطلب سوى إضافة مادة ناقلة سائل معقم، على سبيل المثال ماء للحقن، قبل الاستخدام مباشرة.

يمكن تحضير محاليل ومعلقات الحقن المرتجلة من مساحيق وحبيبات وأقراص معقمة.

في أحد النماذج المفضلة من الاختراع، تكون التركيبة الصيدلانية في صورة مناسبة للإعطاء في الوريد على سبيل المثال بالحقن أو التسريب الوريدي.

في نموذج مفضل آخر، تكون التركيبة الصيدلانية في صورة مناسبة للإعطاء تحت الجلد.

٥ تتضمن صور الجرعات الصيدلانية للإعطاء عن طريق الفم أقراص، وكبسولات، وأقراص صغيرة وحبوب ، ومستحلبات، وأشربة، ومحاليل، ومساحيق، وحبيبات وإكسيرات ومعلقات وأقراص توضع تحت اللسان sublingual tablets ، أو رقائق wafers أو patches and buccal patches.

يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على مركبات من الصيغة (I) وفقا لأساليب ١٠ معروفة، انظر على سبيل المثال:

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

وبالتالي، يمكن أن تحتوي تركيات الأقراص على جرعة وحدة من مركب فعال ومعه محلول مخفف أو ناقل خامل مثل السكر أو sugar alcohol ، مثلا، lactose ، أو sucrose ، أو sorbitol أو mannitol ؛ و/أو محلول مخفف مشتق من مادة غير سكرية مثل sodium carbonate ، أو ١٥ cellulose أو مشتق منها مثل Methyl cellulose ، وethyl cellulose ، و hydroxypropyl methyl cellulose ونشا مثل نشا الذرة. يمكن كذلك أن تحتوي الأقراص على هذه المكونات القياسية مثل عوامل ارتباط وتحبيب مثل polyvinylpyrrolidone ، ومواد مفككة ،مثلا، بوليمرات ارتباط تبادلي قابلة للانتفاخ مثلcarboxymethylcellulose المرتبط تبادليا)ن وعوامل مزلقة ،مثلا، stearates)، ومواد حافظة (مثلا، parabens)، ومواد مضادة للأكسدة (مثلا،

BHT)، وعوامل منظمة (على سبيل المثال محاليل منظمة phosphate أو citrate)، وعوامل فوار مثل خلائط citrate/bicarbonate. هذه السواغات excipients تكون معروفة جيدا ولا تحتاج إلى مناقشتها بالتفصيل هنا.

يمكن أن تكون صيغ الكبسولات من مجموعة متنوعة من الجيلاتين الصلب أو الجيلاتين الرخو ويمكن أن تحتوي على المكون الفعال في صورة صلبة، أو شبه صلبة أو سائلة. يمكن صياغة كبسولات الجيلاتين من جيلاتين حيوان أو مواد معادلة لها مشتقة من مواد تخليقية أو نباتية.

يمكن أن تكون صور الجرعات الصلبة (مثلا، أقراص، وكبسولات الخ) مغطاة أو غير مغطاة، ولكنها تحتوي نمطيا على غلاف، على سبيل المثال، غطاء شريط واقي (مثلا، شمع أو ورنيش)أو غلاف تحكم في الإطلاق. يمكن تصميم الغلاف (مثلا، من نوع بوليمر Eudragit ™) لإطلاق المكون الفعال في مكان مطلوب داخل القناة المعدية المعوية. وبالتالي، يمكن انتقاء الغلاف بحيث يتحلل بتأثير ظروف رقم هيدروجيني pH معين داخل القناة المعدية المعوية، وبالتالي تطلق على نحو انتقائي المركب في اللفائفي أو الاثنى عشر.

بدلا من الغلاف، أو بالإضافة إليه، يمكن تقديم العقار في مجموعة صلبة تشتمل على عامل تحكم في الإطلاق، على سبيل المثال، عامل تأخير الإطلاق يمكن تهيأته لإطلاق المركب على نحو انتقائي تحت تأثير ظروف حامضية أو ألكلة متفاوتة في القناة المعدية المعوية. على نحو بديل، يمكن أن تأخذ مادة المجموعة أو غلاف تأخير الإطلاق صورة بوليمر قابل للسحل (مثلا، Eudragit ™ type polymer) يتم سحله باستمرار بشكل أساسي عندما تمر صورة الجرعة من خلال القناة المعدية المعوية. وكبديل آخر، يمكن صياغة المركب الفعال في نظام إعطاء يوفر تحكم أوسموزي لإطلاق المركب. يمكن تحضير صيغ الإطلاق الأسموزي والإطلاق المتأخر الآخر أو الإطلاق المستديم وفقا لطرق معروفة جيدا للمتمرسين في المجال.

تتضمن تركيبات الاستخدام الموضعي المراهم، والكريمات، والرش، والرقع، والجلات، والنقط السائلة والحشوات (على سبيل المثال حشوات في المقلة). يمكن صياغة هذه التركيبات وفقا لطرق معروفة.

يتم تقديم تركيبات الإعطاء غير المعوي نمطيا في صورة محاليل معقمة مائية أو زيتية أو معلقات دقيقة، أو يمكن توفيرها في صورة مسحوق مطحون طحنا دقيقا لتكوين ارتجالي بماء معقم للحقن.

تتضمن أمثلة الصيغ الخاصة بالإعطاء في المستقيم أو في المهبل فرازج؟ وتحاميل يمكن صياغتها، على سبيل المثال، من مادة مشكلة قابلة للقولبة أو شمعية تحتوي على المركب الفعال.

يمكن أن تأخذ التركيبات الخاصة بالإعطاء بالاستنشاق صورة تركيبات مسحوق قابل للاستنشاق أو سائل أو رش مسحوق، ويمكن إعطاؤها في صورة قياسية باستخدام وسائل مستنشق مسحوق أو وسائل نثر أيروسول. تكون هذه الوسائل معروفة جيدا. لإعطاء بالاستنشاق، تشتمل الصيغ المسحوقة نمطيا على المركب الفعال ومعه مادة مخففة صلبة مطحونة خاملة مثل اللكتوز.

بصفة عامة سيتم تقديم مركبات الاختراع في صورة جرعة بالوحدة، وبذلك، تحتوي نمطيا على مركب كاف لتوفير مستوى مطلوب من الفعالية البيولوجية. على سبيل المثال، يمكن أن تحتوي صيغة مخصصة للإعطاء عن طريق الفم على كمية تتراوح من ٠.١ ملي جرام إلى ٢ جرام من المكون الفعال، وبشكل معتاد أكثر من ١٠ مجم إلى ١ جرام، على سبيل المثال، ٥٠ مجم إلى ٥٠٠ مجم.

سيتم إعطاء المركب الفعال إلى مريض بحاجة إليه (على سبيل المثال، مريض بشري أو حيوان) بكمية كافية لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب.

النشاط التثبيطي لإنزيم kinase البروتين

يمكن قياس فعالية مركبات الاختراع كمثبطات إنزيم kinase بروتين A إنزيم kinase بروتين B باستخدام التجارب المذكورة في الأمثلة التي ستلي ويمكن تحديد مستوى الفعالية التي يظهرها مركب معين من حيث قيمة IC_{50}. تكون المركبات المفضلة من الاختراع الحالي عبارة عن مركبات تحتوي على قيمة IC_{50} أقل من ١ ميكرو مولار، ويفضل أكثر أقل من ٠.١ ميكرو مولار، ضد إنزيم kinase بروتين B.

تكون بعض من مركبات الصيغة (I) عبارة مثبطات انتقائية من PKB بالنسبة إلى PKA، أي، تكون قيم IC_{50} ضد PKB أقل بقدر يتراوح من ٥ إلى ١٠ مرات، ويفضل أكثر أن تكون أكبر من ١٠ مرات أقل، من قيم IC_{50} مقابل PKA.

الاستخدامات العلاجية

منع أو علاج الاضطرابات المتكاثرة

تكون مركبات الصيغة (I) مثبطات لإنزيم kinase بروتين A وإنزيم kinase بروتين B. بناء على هذا، يتوقع أن تكون مفيدة في توفير وسيلة الوقاية من نمو أو الحث على تلاشي عمل الورم الجديد. لذلك فإنه يتوقع أن تثبت المركبات فائتها في علاج أو الوقاية من اضطرابات متكاثرة مثل السرطان cancer ات. في أورام معينة ذات خواص فقد صبغي أو تثبيط نشاط طفرات في PTEN أو فقد التعبير عن PTEN أو عمليات إعادة ترتيب في(خلايا ليمفاوية انحلالية لخلية T) يمكن أن يكون جين TCL-1 حساسا بصفة خاصة لمثبطات PKB. يمكن أيضا أن تكون الأورام التي لها خواص غير عادية تؤدي إلى إشارة مسار PKB غير منتظمة ذات حساسية بصفة خاصة لمثبطات PKB. تتضمن أمثلة هذه الخواص غير العادية ولكن ليس على

سبيل الحصر التعبير المفرط عن واحد أو أكثر من الوحدات الفرعية لـــOI3K، او التعبير المفرط عن واحد أو أكثر من الصور المتساوية من PKB، او طفرات في PI3K، أو PDK1، أو PKB التي تؤدي إلى زيادة في الفعالية القاعدية للإنزيم قيد البحث، أو عدم تنظيم أو التعبير المفرط عن أو الفعالية الطفرية لمستقبل عامل نمو مثل عامل نمو منتقى من عائلات مستقبل عامل النمو على البشرة(EGFR)، أو مستيقبل عامل نمو الخلية الليفية (FGFR)، او مستقبل عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية (PDGFR)، أو مستقبل ١ عامل النمو الشبيه الإنسولين (IGF-1R) ومستقبل عامل النمو الظاهري الوعائي (VEGFR).

كما يتصور أن مركبات الاختراع ستكون مفيدة في علاج حالات أخرى تنتج من اضطرابات في التكاثر أو البقاء مثل العدوى الفيروسية، وأمراض محللة للأعصاب على سبيل المثال. يلعب PKB دورا هاما في المحافظة على بقاء الخلايا المناعية أثناء الاستجابة المناعية ولذلك يمكن أن تكون مثبطات PKB مفيدة على وجه التحديد في الاضطرابات المناعية بما فيها حالات المناعة الذاتية.

لهذا، يمكن أن تكون مثبطات PKB مفيدة في علاج الأمراض التي يوجد فيها اضطراب تكاثري، أو تلاشي أو تمييز.

يمكن أن تكون مثبطات PKB مفيدة في الأمراض الناتجة عن مقاومة الإنسولين وفقد الحساسية ، وانتشار الجلوكوز، وتخزين الطاقة والدهون مثل المرض والسمنة الأيضية.

تتضمن أمثلة أمراض السرطان التي يمكن تثبيطها، ولكن ليس على سبيل الحصر، سرطان المثانة bladder ، والصدر breast ، والقولون colon (مثلا، سرطانات متعلقة بالقولون والمستقيم colorectal carcinomas مثل السرطان الغدي للقولون colon adenocarcinoma والورم الغدي للقولون colon adenoma)، والكلى kidney ، والسرطان المتعلق بالبشرة epidermal والكبد

liver ، والرئة lung ، على سبيل المثال الورم الغدي adenocarcinoma ، وسرطان الرئة للخلية الصغيرة small cell lung cancer وسرطانات الرئة للخلية غير الصغيرة non-small cell lung carcinomas ، والمريء oesophagus ، والحويصلة الصفراوية gall bladder ، والمبيض ovary ، والبنكرياس pancreas مثلا، سرطان البنكرياس خارجي الإفراز exocrine pancreatic carcinoma ، والمعدة stomach ، وعنق الرحم cervix ، وبطانة الرحم endometrium ، والغدة الدرقية thyroid ، والبروستاتا prostate ، أو الجلد skin ، على سبيل المثال، سرطان الخلية الحرشفية squamous cell carcinoma ، وورم مكون الدم من سلالة ليمفاوية hematopoietic tumour of lymphoid lineage ، على سبيل المثال، فقر الدم leukaemia ، فقر الدم الخلوي الليمفاوي الحاد acute lymphocytic leukaemia ، وورم ليمفاوي لخلية B-cell lymphoma ، وورم ليمفاوي لخلية T-cell lymphoma T، وورم ليمفاوي لمرض هودجن Hodgkin's lymphoma ، وورم ليمفاوي غير متعلق بمرض هودجنnon -Hodgkin's lymphoma ، وورم ليمفاوي لخلية شعريةhairy cell lymphoma ، أو ورم ليمفاوي لمرض بروكيت Burkett's lymphoma ؛ وورم مكون الدم من سلالة نخاعية hematopoietic tumour of myeloid lineage ، على سبيل المثال، أمراض فقر الدم نخاعية المنشأ acute and chronic myelogenous leukaemias ، أو متلازمة سوء النمو النخاعين myelodysplastic syndrome أو فقر الدم المتعلق بطليعة الخلية النقية promyelocytic leukaemia ، أو سرطان جريبي للغدة الدرقية thyroid follicular cancer ؛ أو ورم من أصل لحمي متوسطي tumour of mesenchymal origin ، على سبيل المثال، ورم ليفي سركومي fibrosarcoma او habdomyosarcoma ؛ أو tumour of the central ورم بالجهاز العصبي المركزي أو المحيطي peripheral nervous system ، على سبيل المثال، ورم خلوي نجمي astrocytoma ، أو ورم جذعي عصبي neuroblastoma ، او ورم دبقي glioma أو ورم غمد شفان schwannoma ؛ أو ورم سحامي melanoma ؛ أو ورم منوي

seminoma ، أو ورم سرطاني مسخي teratocarcinoma ، أو ورم عظمي لحمي osteosarcoma ، أو صبغ ورم جلدي دخيل xenoderoma pigmentosum ، أو ورم شوكي قرني keratoctanthoma ، أو سرطان جريبي للغدة الدرقية thyroid follicular cancer ؛ أ, ورم لحمي كابوسي Kaposi's sarcoma.

٥ وبالتالي، في التركيبات الصيدلانية، أو الاستخدامات أو الطرق من هذا الاختراع لعلاج مرض أو حالة تشتمل على نمو خلوي غير طبيعي، يكون المرض أو الحالة التي تشتمل على نمو خلوي غير طبيعي في أحد النماذج هو السرطان cancer .

تتضمن المجموعات الفرعية الخاصة للسرطان سرطان الثدي، وسرطان المبيض، وسرطان القولون، وسرطان البروستاتا، وسرطان المريء، والسرطان الحرشفي وسرطانات الرئة للخلية ١٠ غير الصغيرة.

تتضمن مجموعة فرعية أخرى من السرطان cancer ات سرطان الثدي، وسرطان المبيض، وسرطان البروستاتا، وسرطان بطانة الرحم وورم دبقي.

من الممكن أيضا استخدام بعض مثبطات أنزيم kinase بروتين B في توليفة مع عوامل أخرى مضادة للسرطان. على سبيل المثال، قد يكون من المفيد دمج مثبط يحث على تلاشي الخلايا مع ١٥ عامل آخر يعمل عن طريق آلية مختلفة لتنظيم نمو الخلايا وبالتالي يعالج اثنين من السمات الخاصة لنمو السرطان. يتم ذكر أمثلة على مثل هذه التوليفات أدناه.

الاضطرابات المناعية

تتضمن الاضطرابات المناعية التي يمكن أن تكون مثبطات PKA و PKB مفيدة له ولكن ليس على سبيل الحصر الحالات المناعية الذاتية وأمراض الإلتهابات inflammation المزمنة، على

سبيل المثال، مرض الذئبة الحمراء الجهازي، والتهاب الكبد الكبيبي التي تتوسط فيها المناعة الذاتية، والتهاب المفاصل الروماتويدي، ومرض الصدفية، وأمراض الأمعاء الالتهابية، ومرض السكري المناعي الذاتي، وآثار فرط الحساسية من الإكزيما، والربو ، وCOPD، والتهاب الأنف، ومرض قناة التنفس العليا.

٥ الاستخدامات العلاجية الأخرى

يلعب PKB دورا في تلاشي الخلايا، والتكاثر، والتمييز ولذلك يمكن أن تكون مثبطات PKB مفيدة في علاج الأمراض التالية بخلاف السرطان cancer وتلك المرتبطة بنقص المناعة؛ والعدوى الفيروسية، على سبيل المثال، فيروس الحلأ herpes virus ، وفيروس الجدري pox virus ، وفيروس إبستين بار Epstein-Barr virus ، وفيروس سندبيسن Sindbis virus وفيروس غدي adenovirus ، وHIV، وHPV، وHCV وHCMV؛ والوقاية من تكون مرض الإيدز AIDS في الأفراد المصابين بـHIV؛ وأمراض الأوعية القلبية على سبيل المثال ضخامة القلب cardiac hypertrophy ، ومعاودة التضيق restenosis ، والتصلب العصيدي atherosclerosis ؛ واضطرابات تحول العصب neurodegenerative disorders ، على سبيل المثال، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، والعته dementia المتعلق بـAIDS، ومرض باركينسون Parkinson's disease ، وتصلب الشرايين العضلي الجانبي amyotropic lateral sclerosis ، وصبغة التهاب الشبكية retinitis pigmentosa ، والضمور العضلي الشوكي spinal muscular atropy والتحلل المخيخي cerebellar degeneration ؛ والتهاب الكبد الكبيبي glomerulonephritis ، والمتلازمات المتعلقة بسوء النمو النخاعي myelodysplastic syndromes ، وإصابة ذوية مرتبطة باحتشاء عضلة القلب ischemic injury associated myocardial infarctions ، والسكتة الدماغية stroke وإصابة إعادة الإرواء reperfusion injury ، والأمراض التحللية للجهاز الهيكلي

العضلي degenerative diseases of the musculoskeletal system ، على سبيل المثال، مسامية العظام osteoporosis وإلتهاب المفاصل arthritis ، التهاب الجيوب الأنفية aspirin-sensitive rhinosinusitis ، والتهاب ألياف تليف البنكرياس الحويصلي cystic fibrosis ، والتصلب المتعدد multiple sclerosis ، وأمراض الكلى kidney diseases.

٥ طرق العلاج

من المتصور أن مركبات الصيغة (I) ستكون مفيدة في الوقاية أو العلاج من سلسلة من حالات الأمراض التي يتوسط فيها إنزيم kinase بروتين A و/أو إنزيم kinase بروتين B. تم ذكر أمثلة هذه الأمراض والحالات مسبقا.

بصفة عامة يتم إعطاء مركبات من الصيغة (I) إلى مريض بحاجة لمثل هذا الإعطاء، على
١٠ سبيل المثال، مريض بشري أو حيوان، يفضل إنسان.

نمطيا سيتم إعطاء المركبات بكميات تكون مفيدة علاجيا أو بشكل وقائي والتي تكون بصفة عامة غير سامة. ومع ذلك، في مواقف معينة (على سبيل المثال في حالة أمراض مهددة للحياة) ، يمكن أن ترجح فوائد إعطاء مركب من الصيغة (I) على عيوب أي آثار سامة أو آثار جانبية، وفي هذه الحالة يمكن أن يعتبر من المرغوب فيه إعطاء مركبات بكميات تعتبر ذات درجة من
١٥ السمية.

يمكن إعطاء المركبات على مدى فتة زمنية مطولة للمحافظة على الآثار العلاجية المفيدة أو يمكن إعطاؤها لفترة زمنية قصيرة فقط. على نحو بديل، يمكن إعطاؤها بطريقة نابضة.

يمكن أن تكون جرعة يومية نمطية من المركب في مدى يتراوح من ١٠٠ بيكو جرام إلى ١٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم، وبشكل نمطي أكثر ١٠ نانو جرام إلى ١٠ مجم لكل كجم من

جسم الوزن بالرغم من أنه يمكن إعطاء جرعات أعلى أو أقل حيثما دعت الحاجة. بشكل إجمالي، يمكن أن تكون كمية المركب المعطى متناسبة مع طبيعة المرض أو الحالة الفسيولوجية المطلوب علاجها وسيكون ذلك بناء على توجيه الطبيب.

يمكن إعطاء مركبات من الصيغة (I) في صورة عامل علاجي وحيد أو يمكن إعطاؤها في علاج توليفة مع واحد أو أكثر من مركبات علاج حلة مرضية معينة على سبيل المثال، مرض مثل سرطان محدد فيما سبق. تتضمن أمثلة العوامل العلاجية او العلاجات الأخرى التي يمكن إعطاؤها مع (سواء بالتزامن أو على فواصل زمنية مختلفة) مركبات من الصيغة (I) ولكن ليس على سبيل الحصر:

- مثبطات إنزيم أيزومر موضعي Topoisomerase I inhibitors
- مضادات الأيض Antimetabolites
- عوامل استهداف Tubulin
- رابط حمض نووي ومثبطات II موضعية DNA binder and topo II inhibitors
- عوامل ألكلة Alkylating Agents
- أجسام مضادة وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies
- مضادات الهرمونات Anti-Hormones
- مثبطات تحويل جيني للإشارة Signal Transduction Inhibitors
- مثبطات إنزيم بروتين Proteasome Inhibitors

- إنزيمات تحويل ميثيل حمض نووي methyl transferases
- Cytokines و retinoids
- علاج بالإشعاع

من أجل توليف مثبطات إنزيم kinase بروتين A أو مثبطات إنزيم kinase بروتين B مع علاجات أخرى يمكن إعطاء العلاجين الاثنين أو أكثر في جداول جرعة متفاوتة بشكل فردي وعن طريق مسالك متلفة.

حيثما يتم إعطاء المركب من الصيغة (I) في علاج توليفة مع واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الأخرى، يمكن إعطاء المركبات في نفس الوقت او تتابعيا. عند إعطاؤها تتابعيا، فإنها يمكن إعطاؤها على فواصل زمنية متقاربة فيما بينها (على سبيل المثال على فترة زمنية تمتد من ٥ إلى ١٠ دقائق) أو على فواصل زمنية أطول (على سبيل المثال، تتباعد بمدة ١، او ٢، أو ٣ او ٤ ساعات أو أكثر، او حتى فترات فاصلة أطول حيثما تدعو الحاجة)ن بحيث يكون نظام الجرعة الدقيقة متناسب مع خواص العامل (العوامل) العلاجية.

يمكن أيضا إعطاء مركبات الاختراع بالاشتراك مع طرق علاجية غير كيميائية مثل العلاج بالأشعة، والعلاج الحركي الضوئي، والعلاج بالجينات؛ والجراحة والحميات الخاضعة لنظام معين.

لاستخدام المركب في علاج توليفة مع عامل علاج كيميائي آخر، يمكن على سبيل المثال، صياغة مركب الصيغة (I) وواحد، أو اثنين، أو ثلاثة، أو أربعة و أكثر من العوامل العلاجية معا في صورة جرعة تحتوي على اثنين أو ثلاثة أو أربعة أو أكثر من العوامل العلاجية. في

بديل، يمكن صياغة العوامل العلاجية الفردية على نحو منفصل ويتم تقديمها معا في صورة طقم، واختياريا مع تعليمات لاستخدامها.

سيتعرف الشخص المتمرس في المجال من خلال معرفته العامة على نظم الجرعات والعلاجات المشتركة للاستخدام.

٥ طرق التشخيص

قبل إعطاء مركب من الصيغة (I)ن يمكن فحص المريض لتحديد ما إذا كان المرض أو الحالة التي يعاني منها المريض هي التي تخضع للعلاج بمركب يحتوي على فعالية ضد إنزيم kinase روتين A و/أو إنزيم kinase بروتين B.

على سبيل المثال، يمكن تحليل عينة بيولوجية مأخوذة من مريض لتحديد ما إذا كانت حالة أو ١٠ مرض، مثل السرطان cancer ، الذي يعاني منه المريض يعد واحدا من يتصف بغرابة في تكوينه أو تعبير غير طبعي عن البروتين مما يؤدي إلى عدم انتظام بـــPKA و/أو PKB أو بالإحساس بالمسار إلى فعالية PKA و/أو PKB طبيعي، أو بعدد تنظيم مكون تحويل الإشارة قبل PKA و/أو PKB مثل، في حالة PKB، وP13K، ومستقبل GF وPDK ١و٢.

على نحو بديل، يمكن تحليل عينة بيولوجية مأخوذة من مريض للتأكد من وجود منظم سلبي أ أو ١٥ مثبط لمسار PKB مثل PTEN. في السياق الحالي، يشمل مصطلح "فقد" فقد جين يرمز المنظم أو المثبط، وقطع قمة الجين (على سبيل المثال، بتكوين الطفرة)، وقطع قمة المنتج المنسوخ من الجين، أو إبطال فعالية المنتج المنسوخ (مثلا، بطفرة نقطة) أو تشظ بمنتج جين آخر.

يتضمن مصطلح عدم تنظيم التعبير المرتفع أو التعبير المفرط، بما فيها تضخيم الجين(أي، نسخ متعددة من الجين) والتعبير الزائد بالتأثير الانتساخي، وفرط الفعالية والتنشيط، وبما فيها التنشيط

بالطفرات. وبالتالي، يمكن خضوع المريض إلى اختبار تشخيصي لكشف خاصية مرقم لعدم التنظيم لـPKA و/أو PKB. يشتمل مصطلح تشخيص على الفحص. ونقصد بمصطلح مرقم المرقمات التكوينية بما فيها، على سبل المثال، قياس تركيبة الحمض النووي لتحديد الطفرات PKA و/أوPKB. كما يتضمن المصطلح مرقم المرقمات التي تتصف بعدم تنظيم PKA و/أو PKB، بما فيها فعالية الإنزيم، ومستويات الإنزيم، وحالة الإنزيم (مثلا، التي أدخل بها فوسفوريل أو لا) ومستويات mRNA للبروتينات المذكورة عاليه.

نمطيا يتم إجراء الاختبارات والفحوصات التشخيصية عاليه على عينة بيولوجية منتقاة من عينات فحص عينة حية لورم، وعينات دم (فصل وإثراء خلايا ورم غطائية) وفحص عينة حية من البراز، والبلغم، وتحليل الكروموزوم، ومائع الجنبي، ومائع بريتوني، أو بول.

إن تمييز فرد بأنه يحمل طفرة في PKA و/أو PKB أو إعادة ترتيب لـTCL-1 أو فقد التعبير PTEN يمكن أن يعني ان المريض سيكون مناسبا على وجه الخصوص للعلاج بمثبط PKA و/أو PKB. يمكن فحص الأورام على نحو تفضيلي للتأكد من وجود شكل مغاير من PKA و/أو PKB قبل العلاج. نمطيا سوف تشمل عملية الفحص التتابع المباشر، او تحليل مجموعة دقيقة من قليل النيوكليوتيد، أو جسم مضاد محدد الطفرة.

إن طرق تمييز وتحليل الطفرات وعدم تنظيم البروتينات معروفة للشخص المتمرس في المجال. يمكن أن تتضمن طرق الفحصن ولكن ليس على سبيل الحصر، طرق قياسية مثل تفاعل سلسلة إنزيم بوليمراز الانتساخ العكسي (RT-PCR) أو تهجين في موضعه.

في فحص بواسطة RT-PCR، يتم تقييم مستوى mRNA في الورم بتكوين نسخة cDNA من mRNA يتبعها تضخيم لـcDNA بواسطة PCR. تكون طرق تضخيم PCR، وانتقاء الأوليات،

والحالات الخاثة بالتضخيم، معروفة للشخص المتمرس في المجال. يتم إجراء المحاولات مع الحمض النووي بطرق قياسية، كالمبينة على سبيل المثال في :

Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego.

كما يتم وصف التفاعلات وعمليات التضخيم التي تشتمل على أساليب حمض نووي في Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

على نحو بديل، يمكن استخدام طقم متوفر تجاريا لـRT-PCR (على سبيل المثال، Roche Molecular Biochemicals)، أو الطرق وفقا لوصفها في البراءات الأمريكية أرقام :

٦٢١٨٥٢٩ و ٥٨٨٢٨٦٤ و ٥٢٧٢٠٥٧ و ٥١٩٢٦٥٩ و ٤٨٠١٥٣١ و ٤٦٨٣٢٠٢ و ٤٦٦٦٨٢٨ ويتم دمجها هنا بالإشارة المرجعية.

سيكون أحد الأمثلة على أسلوب التهجين في مكانه لتقييم التعبير عن mRNA التهجين في مكانه بالتألق الوميضي (FISH) (انظر Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

بصفة عامة، يشتمل التهجين في مكانه على الخطوات الرئيسي التالية: (١) تثبيت النسيج المطلوب تحليله؛ (٢) معالجة بتهجين مسبق للعينة لزيادة إمكانية الوصول إلى الحمض النووي المستهدف، ولتقليل الارتباط غير المحدد؛ (٣) التهجين لخليط من الأحماض النووية للحمض النووي في التركيبة أو النسيج البيولوجي؛ (٤) خطوات غسل بعد التهجين لإزالة أجزاء الحمض النووي غير المرتبطة في التهجين، و(٥) كشف أجزاء الحمض النووي المهجنة. يتم بمطياترقيم

المسبارات المستخدمة في هذه التطبيقات على سبيل المثال بانواع متساوية إشعاعية أو مبلغات التألق الوميضي. بشكل كاف تكون المسبارات المفضلة طويلة، على سبيل المثال، تتراوح من حوالي ٥٠، أو ١٠٠، أو ٢٠٠ nucleotides إلى حوالي ١٠٠٠ أو أكثر من nucleotides ، للتمكين من التهجين المحدد بالحمض (الأحماض) النووية المستهدفة تحت تأثير ظروف غريبة.

يتم وصف الطرق القياسية لإجراء FISH في

Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

بشكل بديل، يمكن تقييم نواتج البروتين المعبر عنها من mRNAs بالتصوير الكيميائي المناعي لعينات من الورم، والتجارب المناعية للطور الصلب باستخدام أطباق معايرة دقيقة. وتخطيط Western، والاستشراد الكهربي لهلام SDS-polyacrylamide ثنائي الأبعاد، وELISA، وقياس تدفق الخلايا وطرق أخرى معروفة في الفن لاكتشاف بروتينات محددة. سوف تشتمل طرق اكتشاف أخرى على استخدام أجسام مضادة محددة الموضع. سيعرف الشخص المتمرس أن جميع هذه الأساليب المعروفة جيدا لتعديل تنظيم PKB، أو كشف أشكال متغيرة من PKB، يمكن أن يكون قابلا للتطبيق في الحالة الحالية.

لذلك، يمكن استخدام جميع هذه الأساليب لتحديد الأورام المناسبة على وجه التحديد للعلاج بمثبطات PKA و/او PKB.

على سبيل المثال، كما ذكرنا مسبقا، تبين أن PKB بيتا يتم تنظيمها في كمية تتراوح من ١٠-٤٠٪ من سرطانات المبيض والبنكرياس

(Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280 – 285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324 – 2330).

لذلك، فإنه من المتصور أنه يمكن استخدام مثبطات PKB، وعلى وجه التحديد مثبطات PKB بيتا، لعلاج سرطانات المبيض والبنكرياس.

يتم تضخيم PKB ألفا في سرطان الأمعاء، والبروستاتا والصدر البشري (Staal 1987, PNAS 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 –437). لذلك، فإنه من المتصور أنه يمكن استخدام مثبطات PKB، وعلى وجه التحديد PKB ألفا، لعلاج سرطان الأمعاء، والبروستاتا والثدي لدى البشر.

تمت ملاحظة فعالية PKB جاما المتزايدة في سلالات خلايا البروستاتا والثدي الخالية من الستروييد (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 – 21532).

لذلك، فإنه من المتصور أنه يمكن استخدام مثبطات PKB، وعلى وجه التحديد مثبطات PKB جاما لعلاج سرطانات الثدي والبروستاتا الخالية من steroid.

القسم التجريبي

سيتم توضيح الاختراع، ولكن ليس على سبيل الحصر، بالإشارة المرجعية إلى النماذج المحددة المبينة في الإجراءات والأمثلة التالية.

ستكون المواد البادئة لكل من الإجراءات المبينة أدناه متوفرة تجاريا ما لم يتم تحديد خلاف ذلك.

تم تسجيل أطياف (1H NMR) للرنين المغناطيسي للبروتون على جهاز Buker AV400 الذي يعمل بـ ٤٠٠.١٣ ميجا هرتز، في Me-d3-OD عند ٢٧ °م، ما لم يتم ذكر خلاف ذلك ويتم

الإبلاغ عنها كالتالي: الإزاحة الكيميائية δ/ جزء في المليون (عدد البروتونات،والمضاعفة حيث s= مفرد، وd= مزدوج، وt= ثلاثي، وq=رباعي، وm= متعددن وbr= واسع). تم استخدام المذيب المتبقي المانح للبروتون MeOH (δH= ٣.٣١) كإشارة مرجعية داخلية.

في الأمثلة، تم تحديد خواص المركبات المحضرة بالكروماتوجراف السائل ومقياس مطياف الكتلة باستخدام أنظمة وظروف تشغيل مبينة أدناه. حيثما يوجد chlorine ، تكون الكتلة بين الأقواس للمركب خاصة بـ^{35}CL. يتم وصف ظروف التشغيل المبينة أدناه.

نظام FractionLynx

النظام: Waters FractionLynx (تحليلي/تحضيري ثنائي)

مضخة HPLC : Waters 2525

حاقن- ذاتي أخذ العينة: Waters 2767

كاشف طيف الكتلة: Waters-Micromass ZQ

كاشف PDA: Waters 2996 PDA

الظروف التحليلية الحمضية

مادة الشطف أ: H_2O (٠.١ formic acid)

مادة الشطف ب: CH_3CN (٠.١ formic acid)

التدرج: ٥- ٩٥٪ مادة الشطف ب على مدى ٥ دقائق

التدفق: ٢ مل/دقيقة

العمود: Phenomenex Synergi 4μ Max-RP 80A, 50x4.6mm

ظروف MS

الجهد الشعري: ٣.٥ كيلو فولت

جهد المخروط: ٢٥ فولت

درجة حرارة المصدر: ١٢٠ °م

مدى المسح: ١٢٥- ٨٠٠ amu

أسلوب التأيين: رش كهربي موجب أو رش كهربي موجب وسالب

نظام Platform

نظام HPLC: Waters 2759

كاشف مقياس الكتلة: Micromass Platform LC

كاشف PDA: Waters 2996 PDA

ظروف تحليل قطبية

مادة الشطف أ: H_2O (٠.١ formic acid)

مادة الشطف ب: CH_3CN (٠.١ formic acid)

التدرج: صفر- ٥٠٪ مادة الشطف ب على مدى ٣ دقائق

التدفق: ١.٥ مل/دقيقة

العمود: Phenomenex Synergi 4µ Hydro 80A, 50x4.6mm

ظروف MS

الجهد الشعري: ٣.٥ كيلو فولت

جهد المخروط: ٣٠ فولت

درجة حرارة المصدر: ١٢٠°م

مدى المسح: ١٦٥- ٧٠٠ amu

أسلوب التأيين: رش كهربي موجب أو رش كهربي موجب وسالب

الظروف التحليلية الحمضية

مادة الشطف أ: H_2O (٠.١ formic acid)

مادة الشطف ب: CH_3CN (٠.١ formic acid)

التدرج: ٥- ٩٥٪ مادة الشطف ب على مدى ٣.٥ دقيقة

التدفق: ٠.٨ مل/دقيقة

العمود: Phenomenex Synergi 4µ Max-RP 80A, 50x4.6mm

نظام LCT ١

نظام HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module

كاشف طيف الكتلة: Waters/Micromass LCT

كاشف UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

ظروف تحليل قطبية

٥ مادة الشطف أ: methanol

مادة الشطف ب: ٠.١ formic acid في ماء

التدرج:

الزمن (دقيقة)	أ	ب
صفر	١٠	٩٠
٠.٥	١٠	٩٠
٦.٥	٩٠	١٠
١٠	٩٠	١٠
١٠.٥	١٠	٩٠
١٥	١٠	٩٠

التدفق: ١ مل/دقيقة

١٠ العمود: Supelco DISCOVERY C_{18} 5cm x 4.6mm i.d., 5µm

ظروف MS

الجهد الشعري: ٣٥٠٠ فولت (+ve ESI)، ٣٠٠٠ فولت (-ve ESI)

جهد المخروط: ٤٠ فولت (+ve ESI)، ٥٠ فولت (-ve ESI)

درجة حرارة المصدر: ١٠٠ °م

مدى المسح: ٥٠- ١٠٠٠ amu

٥ أسلوب التأيين: رش كهربي موجب أو رش كهربي سالب ESI (Lockspray™)

نظام LCT ٢

نظام HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module

كاشف طيف الكتلة: Waters/Micromass LCT

كاشف UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

١٠ ظروف تحليل قطبية

مادة الشطف أ: methanol

مادة الشطف ب: ٠.١ formic acid في ماء

التدرج:

الزمن (دقيقة)	أ	ب
صفر	١٠	٩٠
٠.٦	١٠	٩٠
١	٢٠	٨٠
٧.٥	٩٠	١٠
٩	٩٠	١٠
٩.٥	١٠	٩٠
١٠	١٠	٩٠

التدفق: ١ مل/دقيقة

العمود: Supelco DISCOVERY C_{18} 5cm x 4.6mm i.d., 5µm

ظروف MS

٥ الجهد الشعري: ٣٥٠٠ فولت (+ve ESI)، ٣٠٠٠ فولت (-ve ESI)

جهد المخروط: ٤٠ فولت (+ve ESI)، ٥٠ فولت (-ve ESI)

درجة حرارة المصدر: ١٠٠ °م

مدى المسح: ٥٠- ١٠٠٠ amu

أسلوب التأيين: رش كهربي موجب أو رش كهربي سالب ESI (Lockspray™)

١٠ نظام Agilent

نظام HPLC: Agilent 1100 series

كاشف طيف الكتلة: Agilent LC/MSD VL

كاشف الطول المجي المتعدد: 1100 series MWD Agilent

البرنامج: HP Chemstation

الظروف التحليلية الكيرالية

٥ مادة الشطف: MeOH + ٠.١٪ NH4/AcOH في درجة حرارة الغرفة

التدفق: ١ مل/دقيقة

الزمن الكلي: ٦٠ دقيقة

حجم الحقن: ٢٠ ميكرو لتر

تركيز العينة: ٢ مجم/مل

١٠ العمود: Astec, Chirobiotic V; 250x4.6 mm

الظروف التحليلية الكيرالية ١

مادة الشطف: MeOH + ٠.١٪ NH4/AcOH في درجة حرارة الغرفة

التدفق: ٦ مل/دقيقة

الزمن الكلي: ٥٠ دقيقة

١٥ حجم الحقن: ٥٠ ميكرو لتر

تركيز العينة: ٢٠ مجم/مل

العمود: Astec, Chirobiotic V; 250x10 mm

في الأمثلة التالية، يتم استخدام المفتاح التالي لتعيين ظروف LCMS المستخدمة:

PS-P نظام Platform ظروف تحليلية قطبية

٥ PS-A نظام Platform ظروف تحليلية حمضية

FL-A نظام FractionLynx ظروف تحليلية حمضية

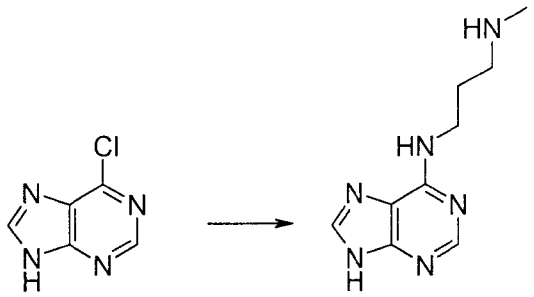
LCT1 نظام LCT ١ ظروف تحليلية قطبية

LCT2 نظام LCT ٢ ظروف تحليلية قطبية

AS-CA نظام Agilent ظروف تحليلية كيرالية

١٠ **الوصف التفصيلي**

مثال رقم ١ : N-Methyl -N'-(9H-purin-6-yl)-propane-1,3-diamine



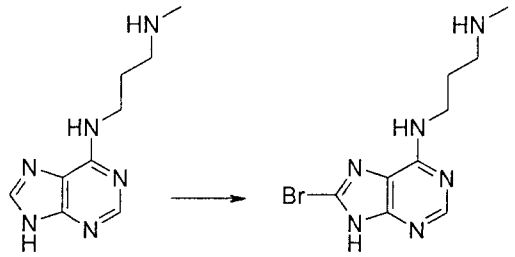
تم تسخين محلول من (٠.٣ جرام، ١.٩٤ ملي مول) 6-chloropurine و(٠.٦١ مل، ٥.٨٢ ملي مول) *N*-methyl -1,3-propanediamine في (٥ مل) ethanol في درجة ١٢٠ م (١٠٠ وات)
٢٤٢٦

لمدة ١٥ دقيقة في أنبوبة ميكروويف محكمة الإغلاق مع التقليب في ميكروويف CEM DISCOVER. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية المتبقي على كروماتوجراف silica الوميض والشطف بواسطة methanol/dichloromethane (٢: ٨) لإنتاج (٠.١٩٧ جرام، حصيلة ٤٩٪) من مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء.

LC/MS: (FL-A) R_t 0.36 $[M+H]^+$ 207.22. ^1H NMR (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 2.52 (2H, t), 2.81 (2H, t), 8.14 (1H, s), 8.20 (1H, s)

مثال رقم ٢ : 6-(3-Methyl amino-propylamino)-7,9-dihydro-purin-8-one

٢ أ : N-(8-Bromo-9H-purin-6-yl)-N'-methyl -propane-1,3-diamine

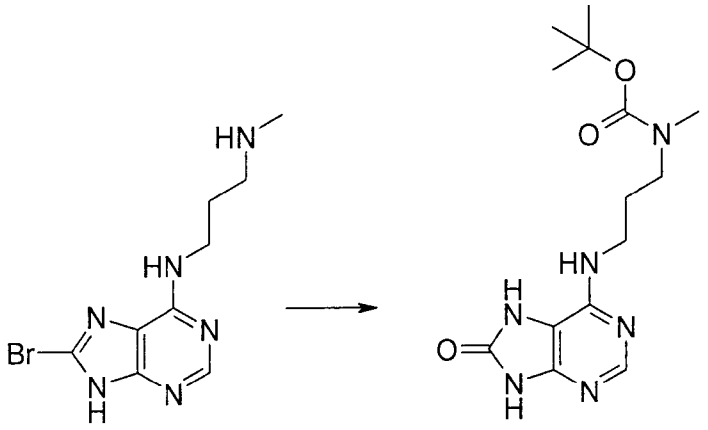


تمت إضافة (٠.٨٦ جرام) ٤.٨٤ ملي مول) N-bromosuccinimide إلى محلول من (٠.٢ جرام، ٠.٩٧ ملي مول)N-Methyl-N'-(9H-purin-6-yl)-propane-1,3-diamine في acetonitrile وتم تقليب خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٤ ساعة. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية المتبقي على كروماتوجراف silica وميضي والشطف بواسطة dichloromethane/methanol/acetic acid/water (٩٠: ١٨: ٣: ٢) ليعطي (٠.٠٤٤ جرام، حصيلة ١٦٪) من مركب العنوان.

LC/MS: (PS-P) R_t 1.72 $[M+H]^+$ 284.93, 286.93

٢ ب :

ester -[3-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-ylamino)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester



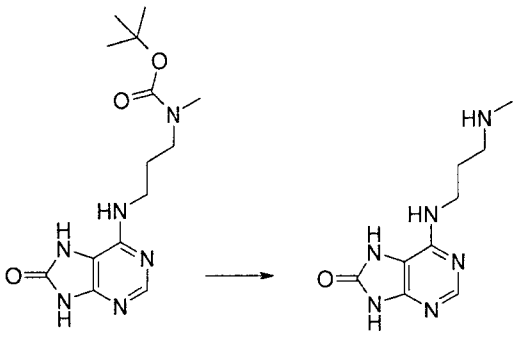
تم تسخين محلول من (٠.٠٤ جرام، ٠.١٤ ملي مول) :

٥ N-(8-bromo-9H-purin-6-yl)-N'-methyl-propane-1,3-diamine في (١ مـل) hydrochloric مركز في درجة ١٠٠ °م لمدة ١٦ ساعة. تم نقل خليط التفاعل إلى ماء مثلج، ومعادلته بواسطة sodium hydroxide ٢ عياري، وتمت إضافة (٠.٠٣ جرام، ٠.١٧ ملي مول) di-*tert*-butyl carbonate في (١.٥ مل) tetrahydrofuran و(٠.٠١ جرام، ١٤ ملي مول) sodium hydroxide. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة، واستخلاصه بواسطة ethyl acetate .

١٠ تم غسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وتجفيفه باستخدام $MgSO_4$ وإزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت التنقية على كروماتوجراف silica وميضي والشطف بواسطة methanol/dichloromethane (٥: ٩٥) ليعطي (٠.٠٤٢ جرام، حصيلة ٩٣٪) من مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء.

LC/MS: (PS-P) R_t 2.56 $[M+H]^+$ 323.08

٢ ج : 6-(3-Methyl amino-propylamino)-7,9-dihydro-purin-8-one



تمت معالجة (٠.٠٤٢ جرام، ٠.١٣ ملي مول)

Methyl -[3-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-ylamino)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

مع HCl ٤ مولار في dioxane . تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعتين، وإزالة المذيب تحت ضغط منخفض لإنتاج (٠.٠١ جرام، حصيلة ٣٥٪) من مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء.

LC/MS: (PS-P) R_t 1.55 $[M+H]^+$ 223.05. ^{1}H NMR (Me-d_3-OD) δ 2.04-2.13 (2H, m), 3.03 (2H, t), 3.45 (3H, s), 3.87 (2H, t), 8.32 (1H, s).

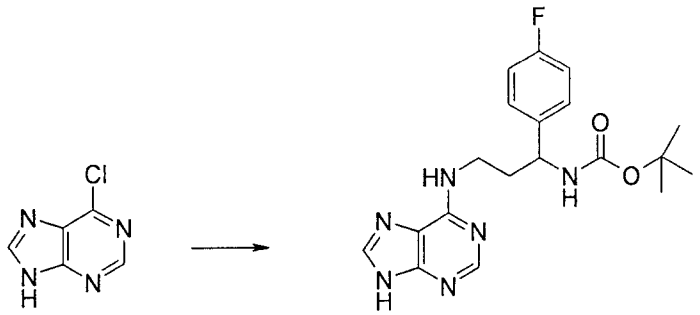
١٠

تم تحضير المركبات التالية بنفس الطريقة:

مثال رقم ٣ : 1-(4-Fluorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine

٣ أ :

[1-(4-Fluorophenyl)-3-(9*H*-purin-6-ylamino)propyl]carbamic acid *tert*-butyl ester

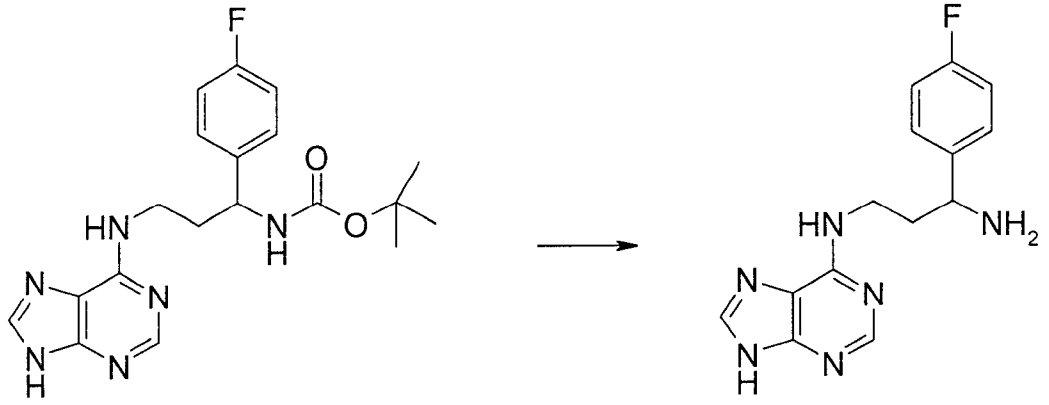


تم تفاعل

6-Chloropurine was reacted with [3-amino-1-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

٥ (Pharmacore, Inc, NC, USA) تحت الظروف المشروحة في المثال رقم ١أ باستخدام زيادة مرتين من amine و٥ مكافئ من triethylamine ليعطي مركب العنوان: LC/MS: (LCT1) R_t 5.87 $[M+H]^+$ 387.

٣ ب : 1-(4-Fluorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine



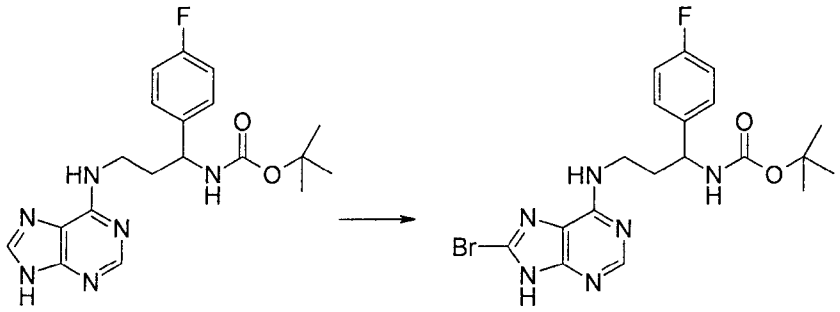
١٠ تم تنفيذ إزالة مجموعة الحماية Boc باستخدام الطريقة المشروحة في المثال رقم (٢ج) ليعطي مركب العنوان: (LCT1) R_t 2.52 $[M-NH_2]^+$ 270.

مثال رقم ٤

6-[3-Amino-3-(4-fluorophenyl)propylamino]-7,9-dihydropurin-8-one

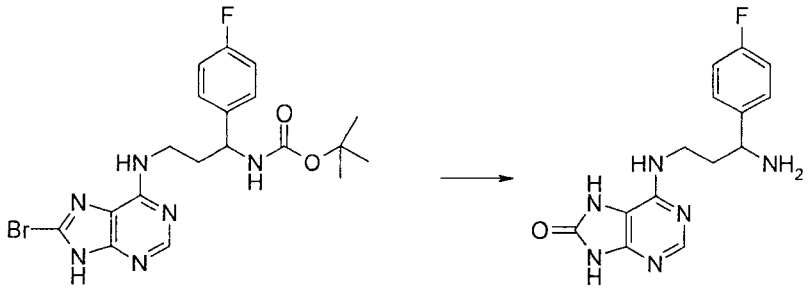
٤ أ :

[3-(8-Bromo-9*H*-purin-6-ylamino)-1-(4-fluorophenyl)propyl] carbamic acid *tert*-butyl ester



تمت معالجة منتج المثال رقم (٣أ) بواسطة مجموعة bromine باستخدام N-bromosuccinimide طبقاً لطريقة المثال رقم (٢أ) ليعطي مركب العنوان: LC/MS: (LCT1) R_t 6.64 $[M+H]^+$ 465.

4B. 6-[3-Amino-3-(4-fluorophenyl)propylamino]-7,9-dihydropurin-8-one



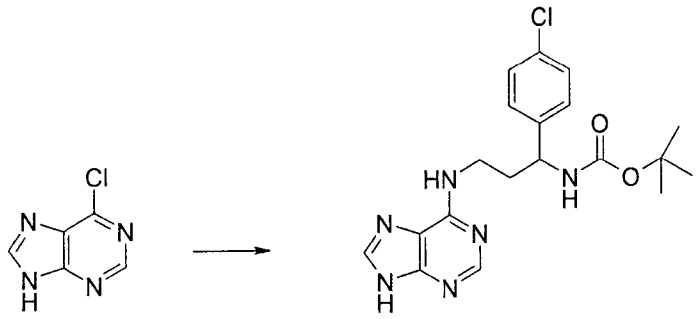
تم إخضاع مركب bromine و للمثال رقم (٤أ) إلى تحليل مائي في hydrochloric باستخدام طريقة المثال رقم (٢ب) ليعطي مركب العنوان: LC/MS: (LCT1) R_t 3.05 $[M-NH_2]^+$ 286

مثال رقم ٥

1-(4-Chlorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine

٥ أ :

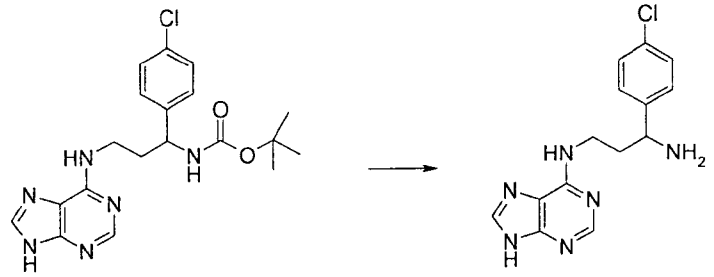
[1-(4-Chlorophenyl)-3-(9*H*-purin-6-ylamino)propyl]carbamic acid *tert*-butyl ester



٥

تم تفاعل 6-Chloropurine مع [3-amino-1-(4-chloro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Pharmacore, Inc, NC, USA) طبقاً للطريقة المشروحة في المثال رقم ١ ليعطي مركب العنوان: 403 $[M+H]^+$ LC/MS: (LCT1) R_t 6.49 .

٥ ب : 1-(4-Chlorophenyl)-N^3-(9*H*-purin-6-yl)propane-1,3-diamine

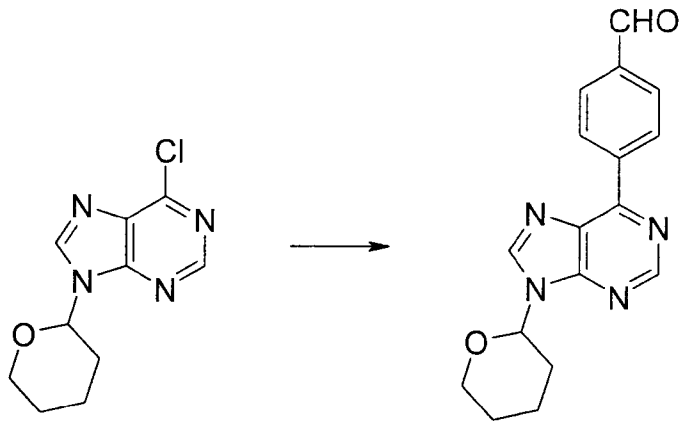


١٠

تم تنفيذ إزالة مجموعة الحماية لمنتج المثال رقم (٥أ) باستخدام الطريقة المشروحة في المثال رقم (٢ج) ليعطي مركب العنوان: 286 $[M-NH_2]^+$ LC/MS: (LCT1) R_t 3.02.

مثال رقم ٦ : Methyl -(4-(9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine

٦ أ : 4-(9-(Tetrahydropyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)benzaldehyde

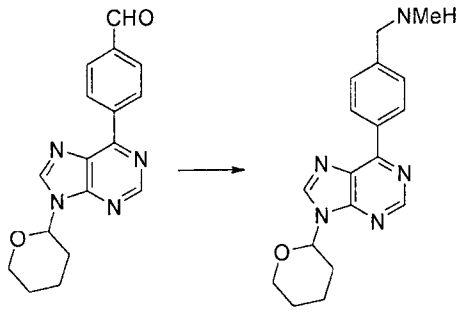


تمت إزالة الغاز من خليط من (٠.١٣ جرام، ٠.٥٥ ملي مـــول)-6-(9-(tetrahydropyran-2-yl)-chloropurine (*J. Am. Chem. Soc.* 1961, 2574) و(٠.١١ جـــرام، ٠.٧٥ ملـــي مـــول) 4-formylboronic acid و(٠.٧٠ مل، ١.٤ ملي مول) K_2CO_3 مائي ٢ مولار و(٠.٠٣ جرام، ٥٪ مول) $Pd(PPh_3)_4$ في (٥ مل) 1,2-dimethoxy ethane (DME) وتنظيفه بواسطة argon . تـــم تقليب المحلول الأصفر في درجة ٨٥ °م في جو argon لمدة ٢٤ ساعة، ثم تبريـــده وترشـــيحه خلال Celite ®، والغسل بواسطة EtOAc.

تم تركيز ناتج الترشيح وتنقيته بواسطة كروماتوجراف العمـــود الومضـــي علـــى silica gel ، والشطف بواسطة ٥٠٪ hexanes –EtOAc ، ليعطي (٠.٣٥٤ جرام، ٦٤٪) مادة صلبة بيضاء ضاربة إلى الصفرة.

LC/MS: (LCT1) R_t 6.15 $[M+H-THP]^+$ 225.

٦ ب : Methyl -(4-(9-(tetrahydropyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine



تم تقليب محلول من (٠.٢٥ جرام، ٠.٨١٢ ملي مول)aldehyde المثال رقم (٦أ) و(٢٥ مل، ٣٣٪ في EtOH) Methyl أمين في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، متبوعاً بواسطة تبخير المذيب وamine الزائد. تمت إعادة إذابة المادة الصلبة البيضاء في (٢٥ مل) MeOH وتمت إضافة (٠.٠٥ جرام، ١.٣٢ ملي مول)$NaBH_4$. بعد ٣٠ دقيقة تم تخفيف المحلول بواسطة (٢٠٠ مل) ماء واستخلاصه بواسطة (١٠٠ مل) CH_2Cl_2. تم تجفيف الخلاصة باستخدام Na2SO4 وترشيحها وتركيزها لتعطي (٠.٢٣١ جرام، ٨٨٪) من amine على هيئة صمغ عديم اللون. LC/MS (LCT1): R_t 3.94 $[M+H]^+$ 325.

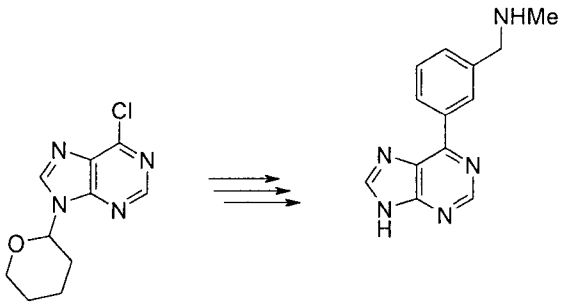
6C. Methyl -(4-(9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine

تم تقليب محلول من amine المثال رقم (٦ب) في (١٥ مل) EtOH و(١٠ مل) HCl ١ مولار في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة وتم عندئذ تبخيره حتى الجفاف. أعطى استخلاص الطور الصلب على راتنج SCX-II، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH amine مزال الحماية على هيئة مادة صلبة بلون كريمي(٠.١٤٢ جرام، ٨٣٪).

LC/MS (LCT1): R_t 2.43 $[M+H]^+$ 240.

مثال رقم ٧

Methyl -(3-(9*H*-purin-6-yl)benzyl)amine



أعطت البدايـــة مـــن 6-chloro-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purine and 3-formylboronic

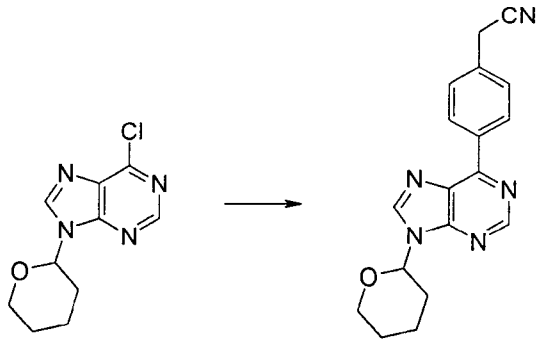
٥ واتباع الإجراءات المبينة في المثال رقم ٦ مركب العنوان.

.LC/MS (LCT1): R_t 2.77 $[M+H]^+$ 240

مثال رقم ٨

(4-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)acetonitrile

8A. (4-(9-(Tetrahydropyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)phenyl)acetonitrile



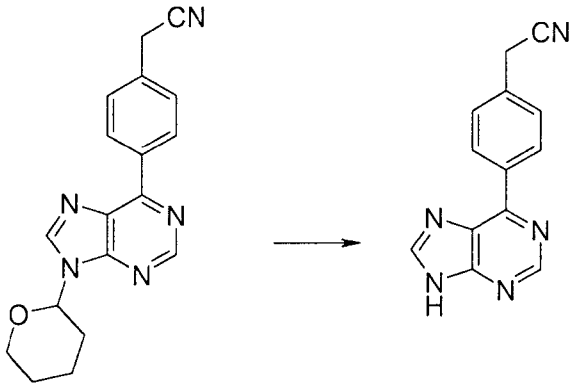
١٠

تمت المعالجة بالإشعاع لمحلول من (٠.٢٧ جرام، ١.١٢ ملي مول) chloropurine محمي عنـــد الطرفية N و(٠.٢٢ جرام، ١.٣٧ ملـــي مـــول) 4-cyanomethyl phenylboronic acid و(١.٤

مل، ٢.٨ ملي مول) K_2CO_3 مائي ٢ مولار و(٠.٠٣ جرام، ٢.٥٪ مول) $Pd(PPh_3)_4$ في (٤ مل) DME في مفاعل ميكروويف في درجة ١٥٠ °م لمدة ٢٥ دقيقة. تم امتزاز الطبقة العضوية على silica gel وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف العمود الومضي على silica gel ، والشطف بواسطة ٥٠٪ hexanes –EtOAc ، ليعطي (٠.٢٥ جرام، ٧٠٪) مادة صلبة صفراء.

LC/MS (LCT1): R_t 5.84 $[M+H-THP]^+$ 236.

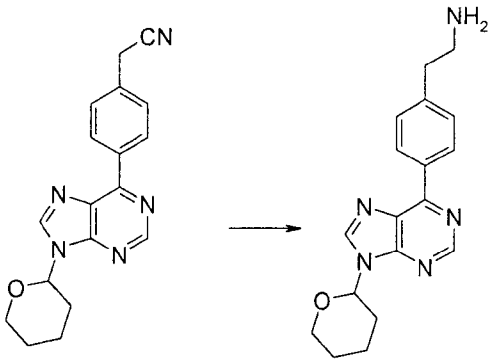
٨ ب : (4-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)acetonitrile



تم تقليب خليط من (٠.٠٢٦ جرام، ٠.٠٨١ ملي مول) منتج purine المحمي للمثال رقم (٨أ) و(١ مل) HCl ١ مولار في (١.٥ مل) EtOH في درجة ٨٠ °م لمدة ٦ ساعات وتبخيره عندئذ حتى الجفاف. أعطى الترشيح خلال SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH مركب العنوان على هيئة مادة صلبة بلون كريمي(٠.٠١٥ جرام، ٧٩٪). LC/MS (LCT1): R_t 4.37 $[M+H]^+$ 236.

مثال رقم ٩ : 2-(4-(9*H*-Purin-6-yl)phenyl)ethylamine

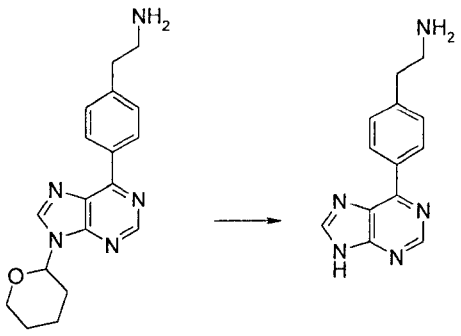
٩ أ: 2-(4-(9-(Tetrahydropyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)phenyl)ethylamine



تمت إضافة (٠.٢٥ مل) معلق نيكل مجزأ في ماء إلى محلول من (٠.٠٢١ جرام، ٠.٠٦٦ ملي (4-(9-(tetrahydropyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl)phenyl)acetonitrile) في (٢ مل) 1,4-dioxane. تم تقليب المعلق بشدة في درجة ٨٠ °م وتمت إضافة (٠.٥ مل) hydrazine hydrate بحرص. بعد ٣٠ دقيقة، تم تبريد المحلول وترشيحه خلال SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH ليعطي (٠.٠٢١ جرام، ٩٨٪) من مركب العنوان على هيئة زيت عديم اللون.

LC/MS (LCT1): R_t 4.22 $[M+H-THP]^+$ 240.

٩ ب : 2-(4-(9*H*-Purin-6-yl)phenyl)ethylamine

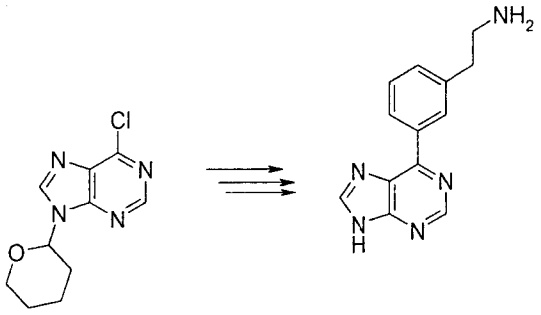


تم تقليب محلول من (٠.٠٢١ جرام، ٠.٠٦٥ ملي مول) منتج purine المحمي للمثال رقم (٩أ) و(٢ مل) HCl ١ مولار في (٢ مل) EtOH في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة وتبخيره عندئذ حتى الجفاف. أعطى الترشيح خلال SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة MeOH ثم

NH_3 ١ مولار في MeOH (٠.٠١١ جرام، ٧١٪) من مركب العنوان على هيئة مـــادة صـــلبة بيضاء ضاربة إلى الصفرة. LC/MS (LCT1): R_t 2.82 $[M+H]^+$ 240.

تم تحضير المركب التالي بواسطة طرق مشابهة:

مثال رقم ١٠ : 2-(3-(9*H*-purin-6-yl)phenyl)ethylamine



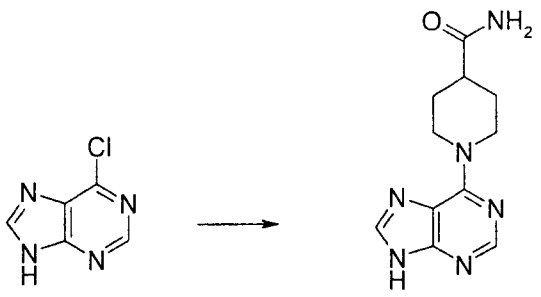
بواسطة تفاعل :

6-chloro-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purine and 4-cyanomethyl phenylboronic acid

طبقاً لطريقة المثال رقم (٨أ) وعندئذ اتباع خطوات الاختزال وإزالة الحماية المبينة في الأمثلة (٩أ) و(٩ب)، تم تحضير مركب العنوان:

LC/MS (LCT1): R_t 3.02 $[M+H]^+$ 240.

مثال رقم ١١ : 1-(9*H*-Purin-6-yl)piperidine-4-carboxylic acid amide

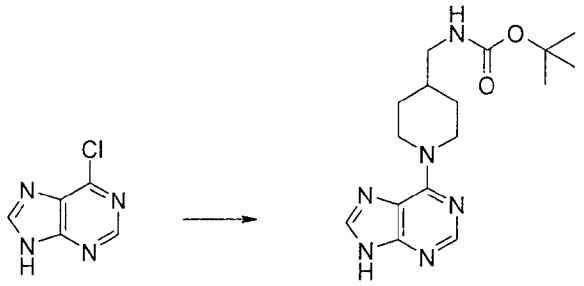


تم تقليب محلول من (٠.٥٠٠ جرام، ٣.٢٤ ملـــي مـــول) 6-chloropurine و(٠.٨٢٩ جـــرام، ٦.٤٧ ملي مول) isonipecotamide و(٢.٢٥ مل، ١٦.٢ ملي مول) triethylamine فـــي (٣٢ مل) butanol عادي في درجة ١٠٠ °م لمدة ٤٠ دقيقة. تم تركيز المعلق وتم تقليب المتبقي مـــع (٢٠ مل) methanol لمدة ساعة واحدة. تم تجميع المادة الصلبة البيضاء غير القابلـــة للـــذوبان وتجفيفها في جو مفرغ لتعطي (٠.٧٧٥ جرام، ٩٦٪) من المنتج.

LC/MS: (LCT1) R_t 2.04 $[M+H]^+$ 247.

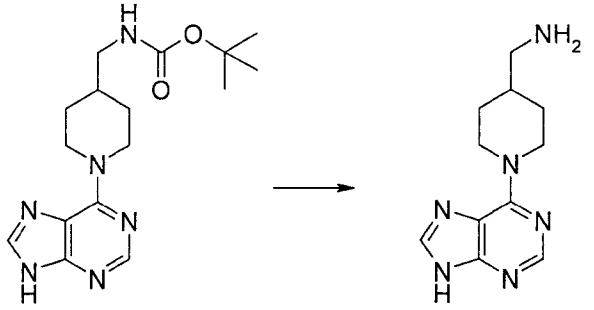
مثال رقم ١٢ : *C*-[1-(9*H*-Purin-6-yl)piperidin-4-yl]methyl amine

١٢أ : [1-(9*H*-Purin-6-yl)piperidin-4-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester



LC/MS: (LCT1) R_t 5.42 $[M+H]^+$ 332.

١٢ب : *C*-[1-(9*H*-Purin-6-yl)piperidin-4-yl]methyl amine



LC/MS (LCT1): R_t 1.18 $[M+H]^+$ 233.

مثال رقم ١٣ : 6-[4-(Aminophenylmethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one

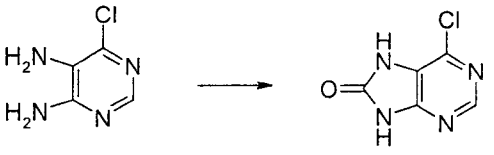
١٣أ : 5,6-Diamino-4-chloropyrimidine

تم تسخين خليط من (٢ جرام، ١٢.٢ ملي مول)

٥ 4,6-dichloro-5-aminopyrimidine (Aldrich Chemical Co.) و(٢٠ مل) ammonia مائية مركزة إلى ١٠٠ °م في أنبوبة زجاجية محكمة مع تقليب شديد لمدة ١٨ ساعة. تمت إعادة تعبئة الأنبوبة المبردة بواسطة (٨ مل) ammonia مائية مركزة، وتم كسر التكتلات، وتمت إعادة تسخين الخليط عند درجة ١٠٠ °م لمدة ٢٨ ساعة إضافية. تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتم غسل المواد الصلبة بواسطة (٢٠ مل) ماء وتجفيفها لتعطي (١.٧١ جرام، ٩٧٪) من المنتج
١٠ على هيئة بللورات صفراء.

LC/MS (LCT1): R_t 1.59 $[M+H]^+$ 147, 145

١٣ب : 6-Chloro-7,9-dihydropurin-8-one



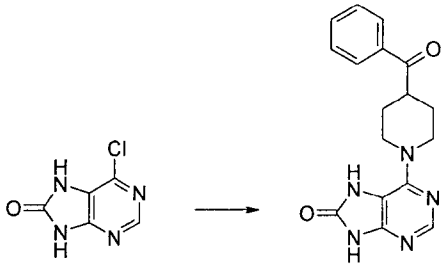
تم إرتجاع خليط من (١ جرام، ٦.٩٢ ملي مول) من المركب

١٥ 5,6-diamino-4-chloropyrimidine للمثال رقم (١٣أ) و(٢.١٣ جرام، ١٣.٢ ملي مول) :

N,N'-carbonyldiimidazole في (٢٠ مل) 1,4-dioxane تحت جو argon لمدة ٤٨ ساعة. تم تركيز المحلول إلى زيت بني، والذي تم سحنه وغسله بواسطة dichloromethane ليعطي (١.٠٢ جرام، ٨٦٪) مادة صلبة بيضاء ضاربة إلى الصفرة.

.LC/MS (LCT1): Rt 2.45 [M+H]+ 173, 171

٥ ١٣ج : 6-(4-Benzoylpiperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one

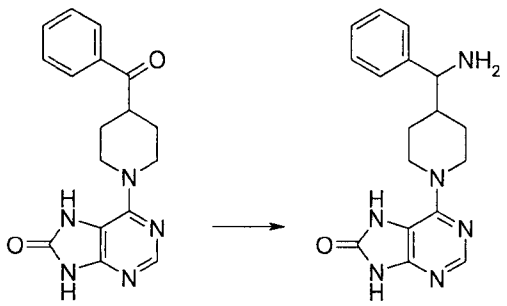


إلى خليط من (٠.١٠٠ جرام، ٠.٥٨٦ ملي مول)

6-chloro-7,9-dihydropurin-8-one للمثال رقم (١٣أ) و(٠.٢٦٥ جرام، ١.١٧٢ ملي مول) في (٥.٨ مل) butanol عادي تمت إضافة (٠.٤٠٨ مل، ١.١٧٢ ملي مول) triethylamine .

١٠ بعد التسخين في درجة ١٠٠ °م لمدة ٢٤ ساعة، تمت إزالة المذيب وتم سحن المادة الصلبة الناتجة بواسطة (١٠ مل) methanol . أعطي الترشيح (٠.١٢١ جرام، ٦٤٪) من منتج العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء. LC/MS: (LCT1) R_t 5.70 $[M+H]^+$ 324

١٣ د : 6-[4-(Aminophenylmethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one

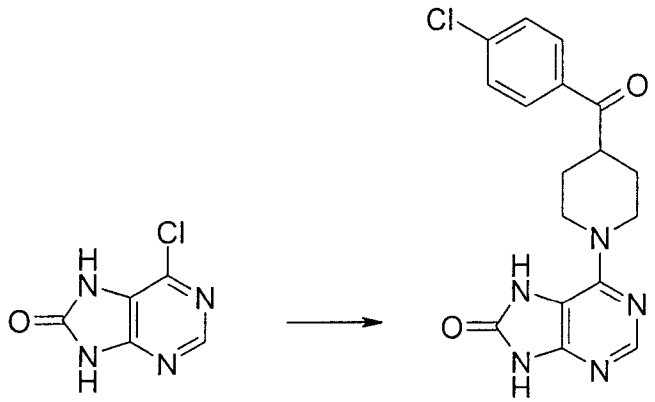


إلى محلول من (٠.٠٦٠ جرام، ٠.١٨٦ ملي مول) purinone للمثال رقم (١٣ج) في (٢ مل) methanol تمت إضافة (١٧٢ مجم، ٢.٢٢٧ ملي مول) ammonium acetate و(٤٧ مجم، ٠.٧٤٢ ملي مول) cyanoborohydride . بعد الإرتجاع لمدة يومين، تم تبريد المحلول، ثم تنقيته بواسطة استخلاص الطور الصلب على SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH، والذي أعطي (٠.٠٥٥ جرام، ٩٢٪) من أمين العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء. LC/MS (LCT1): R_t 3.90 $[M+H]^+$ 325

مثال رقم ١٤

6-[4-(Amino(4-chlorophenyl)methyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one

١٤أ : 6-(4-(4-Chlorobenzoyl)piperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one

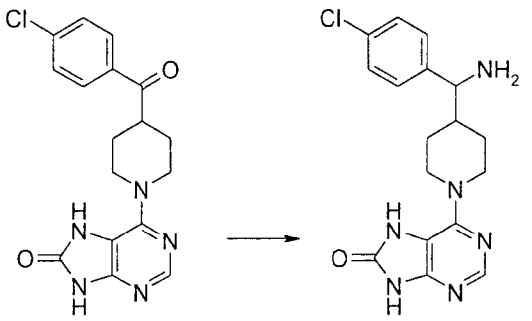


تم تفاعل ٦ 6-Chloro-7,9-dihydropurin-8-one مع

4-(amino(4-chlorophenyl)methyl)piperidine بواسطة طريقة المثال رقم (٣ج) ليعطي مركب العنوان.

LC/MS: (LCT1) R_t 6.42 $[M+H]^+$ 358.

١٤ب : 6-[4-(Amino(4-chlorophenyl)methyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one



تم إخضـــاع 6-(4-(4-Chlorobenzoyl)piperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one إلـــى طريـــق الأمينة الاختزالية للمثال رقم (١٣د) ليعطي مركب العنوان:

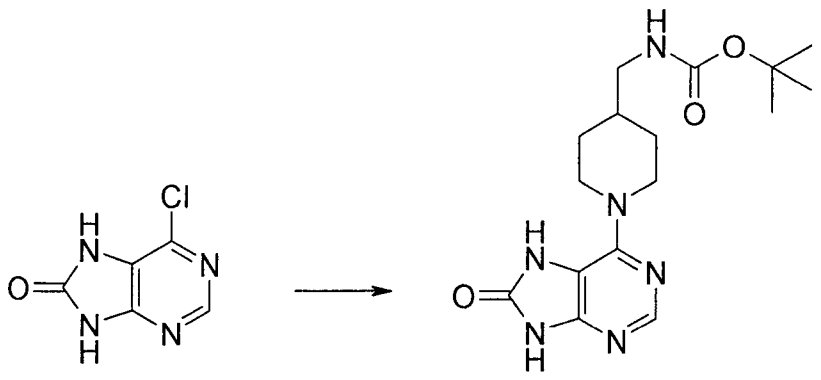
LC/MS (LCT1): R_t 4.43 $[M+H]^+$ 359.

مثال رقم ١٥

6-(4-Aminomethyl piperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one

١٥أ :

[1-(8-Oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-6-yl)piperidin-4-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester

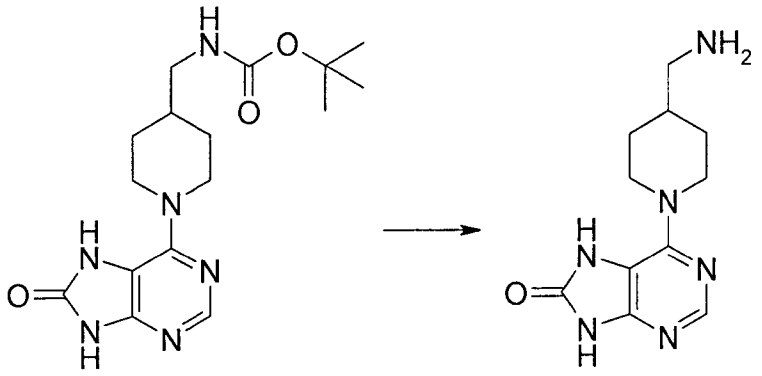


أنتج اتباع طريقة المثال رقم (١٣ج) ولكن باستخدام

piperidin-4-ylmethyl carbamic acid *tert*-butyl ester

على هيئة amine مركب العنوان: LC/MS: (LCT1) R_t 5.70 $[M+H]^+$ 349

١٥ ب : 6-(4-Aminomethyl piperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one

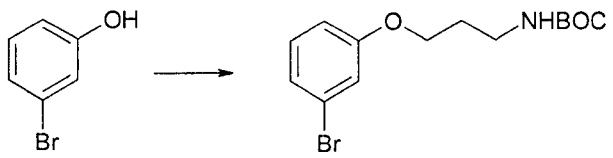


تمت إزالة حماية منتج المثال رقم (١٥أ) بواسطة طريقة المثال (٢ج) ليعطي مركب العنوان: LC/MS (LCT1): R_t 1.59 $[M+H]^+$ 249.

مثال رقم ١٦

3-[3-(9*H*-Purin-6-yl)-phenoxy]-propylamine

١٦أ : [3-(3-Bromo-phenoxy)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



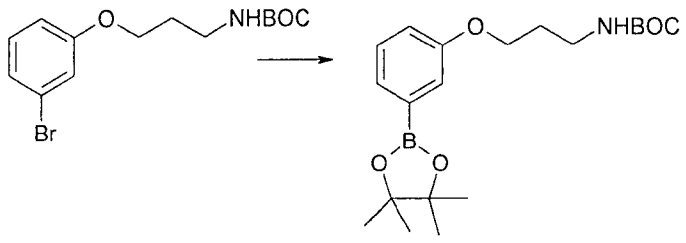
إلى محلول من (٤.٧٥ جرام، ٢٧.٢ ملي مول) 3-bromophenol في (٤٠ مل) THF تمت إضافة (٥.٧٥ جرام، ٣٢.٨ ملي مول)

3-hydroxypropylcarbamic acid *tert*-butyl ester في (٣٠ مل) THF و(١٠.٩ جرام، ٤١ ملي مول) triphenylphosphine . تم تبريد المحلول (حمام ثلج) وتمت إضافة (٧ مل) ٣٥.٥ ملي مول) Diisopropylazodicarboxylate (DIAD) قطرة قطرة. تم تقليب المحلول في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة وعندئذ تمت إضافة (١٠٠ مل) hexane . تم غسل المحلول بواسطة (٧ × ٥٠ مل) محلول NaOH ١ مولار، وعندئذ تجفيفه وتركيزه وتنقيته بواسطة كروماتوجراف العمود الوميضي (silica gel, 4:1 hexane:ethyl acetate) لإنتاج (٣.٢٨ جرام، ٣٥٪) من المنتج.

^{1}H NMR (250 MHz, d6-acetone) 1.42 (9H, s), 1.99 (2H, m), 3.28 (2H, q), 4.09 (2H, t), 6.10-6.20 (1H, br s), 6.95 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.25 (1H, t)

١٦ب :

{3-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl -[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester



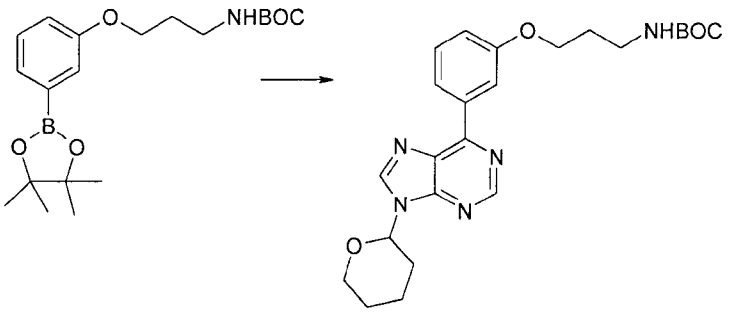
إلى (١٠٠ مجم، ٠.١١ ملي مول) tris (dibenzylideneacetone)dipalladium (صفر) (Pd_2dba_3) و(٧٦ مجم، ٠.٢٧ ملي مول) ricyclohexylphosphine تمت إضافة (٣٠ مل) dioxane . تمت إزالة الغاز من المحلول، والتقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة (١.٤٤ جرام، ٥.٦٧ ملي مول) (Bis-pinacolato) diboron و(١.٨٠ جرام، ٥.٤٥

ملي مول) [3-(3-bromo-phenoxy)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester و(٠.٨٦ جـرام، ٨.٧٦ ملي مول) potassium acetate، وتم تسخين المحلول في درجة ٨٠° م لمدة ١٦ سـاعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم صب المحلول في (١٥٠ مل) ethyl acetate وغسـله بواسطة (٥٠ مل) ماء و(٥٠ مل) محلول ملحي. تم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها وتنقيتهـا بواسطة كروماتوجراف العمود الوميضي (silica gel ، ٤: ١ ethyl acetate : hexane) لإنتاج (٠.٨٤٤ جرام) حصيلة ٤٣٪) من المنتج.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 1.29 (9H, s), 1.37 (6H, s), 1.47 (6H, s), 1.99 (2H, ddt, J 6.2, 6.2, 6.2 Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 3.98-4.07 (2H, m), 6.80-7.40 (4H, m)

(١٦ج) :

(3-{3-[9-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-phenoxy}-propyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester



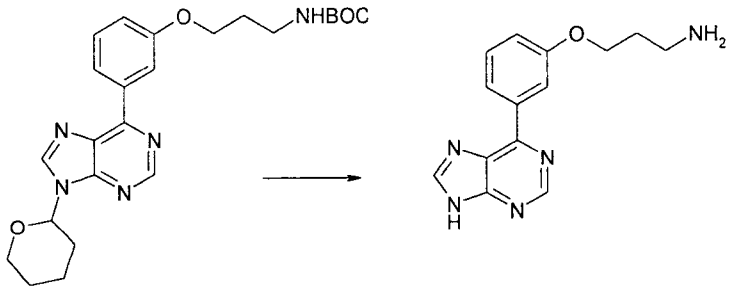
إلى محلول من (٠.٢٥٢ مجم، ٠.٦٨ ملي مول) :

{3-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

في (٧ مل) DME تمت إضافة (١ مل، ٢ ملي مول) محلـــول مـــائي ٢ مـــولار potassium carbonate و(١٥٧ مجم، ٠.٦٥ ملي مـــول) 6-chloro-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purine و(٩٠ مجم، ٠.٠٨ ملي مول) $Pd(PPh_3)_4$. تم تسخين المحلول في درجـــة الارتجـــاع لمـــدة ٨ ساعات، ثم تبريده إلى درجة حرارة الغرفة وصبه في (٧٥ مـــل) ethyl acetate . تـــم غســـل المحلول بواسطة (٥٠ مل) $NaHCO_3$ و(٥٠ مل) محلول ملحي تم تجفيفـــه وتركيـــزه وتنقيتـــه بواسطة كروماتوجراف العمود الوميضي (SiO_2، ١: ١ ethyl acetate : hexane) لإنتاج المنتج المرغوب.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 1.48 (9H, s), 1.60-2.30 (7H, m), 3.39 (2H, m), 3.84 (1H, dt, J 2.8, 11.0 Hz), 4.16-4.30 (3H, m), 5.00 (1H, br s), 5.88 (1H, dd, J 2.9, 9.8 Hz), 7.10 (1H, ddd, J 1.0, 2.6, 8.2 Hz), 7.48 (1H, m), 8.30-8.40 (2H, m), 8.45 (1H, m), 9.03 (1H, s)

(١٦د) 3-[3-(9*H*-Purin-6-yl)-phenoxy]-propylamine



إلى محلول من (٧٧.٥ مجم، ٠.١٧ ملي مول) :

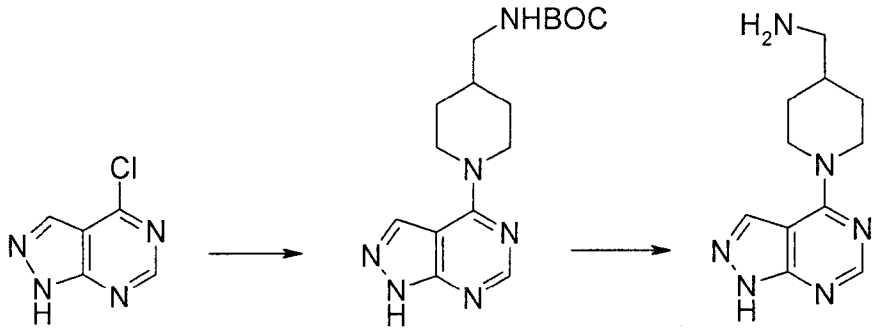
of (3-{3-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-phenoxy}-propyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

في (١ مل) ethanol تمت إضافة (١ مل، ٤ ملي مول) HCl (محلول ٤ مولار في dioxane). تم تقليب المحلول لمدة ١٦ ساعة، وتركيزه عندئذ في جو مفرغ. تمت إذابة المتبقي في methanol وتعبئته في خرطوشة resin SCX-2 ، وغسله بواسطة (٢ × ١٠ مل) methanol . أعطي الشطف بواسطة NH_3 ١ مولار في methanol (٤٤ مجم، حصيلة ٩٦٪) من المنتج.

LC/MS (LCT1) R_t 3.37 $[M+H]^+$ 270

مثال رقم ١٧

C-[1-(1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine

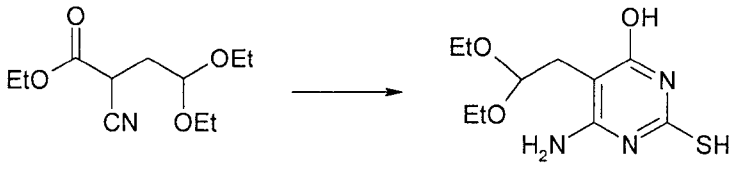


إلى محلول من (٥١ مجم، ٠.٣٣ ملي مول) 4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine pyrimidine (*J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 6407-6413) (51 mg, 0.33 mmol) في (٢ مل) ethanol تمت إضافة (١٠٠ ميكرو لتر، ٠.٧٢ ملي مول) triethylamine و(٨٧ مجم، ٠.٤١ ملي مول) 4-(N-Boc-aminomethyl)piperidine . تم تسخين المحلول في درجة ٨٠ °م لمدة ٣ ساعات، وتبريده عندئذ إلى درجة حرارة الغرفة. تم تبخير المحلول حتى الجفاف وتنقية المتبقي بواسطة إعادة البلورة (isopropanol) لإنتاج (٣٣ مجم، حصيلة ٣٠٪ منتج محمي للمركب الوسيط NH - BOC.

إلى (٣٢ مجم، ٠.٠٩٦ ملي مول) منتج محمي من المركب الوسيط NH-BOC تمت إضافة (١ مل، ٤ ملي مول) HCl (محلول ٤ مولار في dioxane). تم تقليب المعلق في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، وتخفيفه عندئذ بواسطة (٤ مل) diethyl ether . تم التخلص من الطبقة ether وغسل المادة الصلبة بواسطة جزء إضافي من (٢ مل) diethyl ether . تم التخلص من الطبقة ether مرة ثانية، وتجفيف المادة الصلبة الناتجة تحت جو مفرغ بشدة. تم تحرير القاعدة الحرة بواسطة إذابة هذه المادة في methanol ، والتعبئة على خرطوشة resin SCX-2 ، والشطف من الخرطوشة بواسطة ammonia في methanol ليعطي (٢١ مجم، تقدير كمي) من مركب العنوان. LC/MS R_t 0.86 $[M+H]^+$ 233

مثال رقم ١٨ : *C*-[1-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine

(١٨أ) 6-Amino-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-2-mercapto-pyrimidin-4-ol

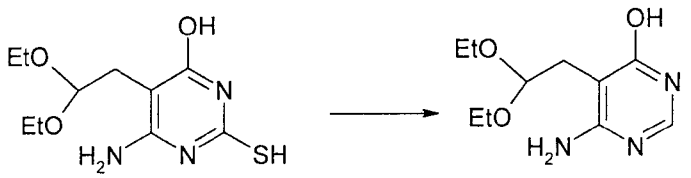


إلى (٢٠٠ مل) ethanol تمت إضافة (٢.٠٥ جرام، ٨٩ ملي مول) sodium في أجزاء صغيرة. تم تقليب المحلول حتى الذوبان الكامل لمعدن sodium . تمت عندئذ إضافة (٩.٢٩٢ جرام، ٤٠.٥ ملي مول) :

2-Cyano-4,4-diethoxy-butyric acid ethyl ester (*J. Chem. Soc.*, 1960, 131-138) على هيئة محلول في (٥٠ مل) ethanol ، متبوعاً بواسطة إضافة (٣.٠٨ جرام، ٤٠.٤ ملي مول) ثيويوريا. تم تسخين المحلول في درجة ٨٥ °م لمدة ١٨ ساعة، وتبريده عندئذ إلى درجة حرارة الغرفة. تم تركيز المحلول، وتمت إضافة (١٥٠ مل) محلول ammonium chloride مائي مشبع.

تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة، تم بعد هذا الزمن تجميع المادة الصلبة بواسطة الترشيح، وغسلها بواسطة (٢٠ مل) ماء لإنتاج (٣.٣٧٦ جرام، ٣٦٪) من المنتج.

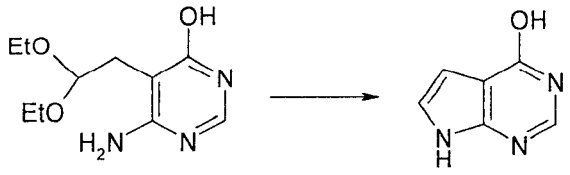
(١٨ب) 6-Amino-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-pyrimidin-4-ol



إلى معلق من (١.١٩ جرام، ٤.٦ ملي مول) :

6-amino-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-2-mercapto-pyrimidin-4-ol أو في (٥٠ مل) ماء تمت إضافة نيكل مجزأ (Aldrich Raney 2800 nickel, 4.8 ml). تم تسخين الخليط في درجة الارتجاع لمدة ساعة واحدة، وعندئذ تم ترشيح المحلول الساخن خلال Celite®. تم غسل متبقي النيكل بواسطة (١٠٠ مل) ماء، وتم ترشيح الغسلات خلال Celite. تم تبخير ناتج الترشيح المائي حتى الجفاف لإنتاج (٠.٧٤٧ جرام، ٧١٪) من المنتج.

(١٨ج) 7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-ol

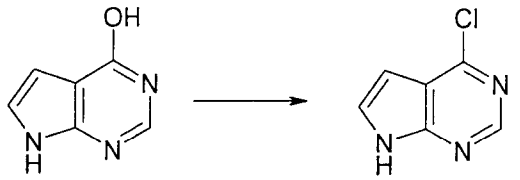


تم تحضير :

7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-ol was prepared from 6-amino-5-(2,2-diethoxy-ethyl)-pyrimidin-4-ol

أو بواسطة الطرفية المشروحة في *J. Chem. Soc.*, 1960, pp.131-138

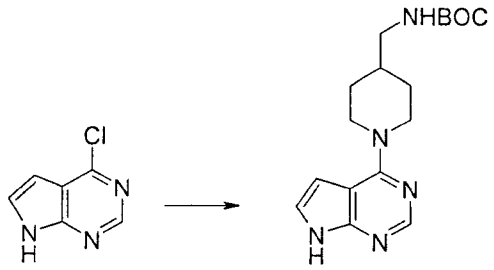
(١٨د) 4-Chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine



إلى (٠.٤٢٥ جرام، ٣.١٤ ملي مول) 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-ol تمت إضافة (٤ مل) phosphorus oxychloride . تم تسخين الخليط في درجة الارتجاع لمدة ٩٠ دقيقة وتبريده عندئذ إلى درجة حرارة الغرفة. تم صب المحلول على ثلج مجروش، واستخلاصه بواسطة (٣ × ٥٠ مل) chloroform و(١٠٠ مل) ethyl acetate . تم عندئذ تجفيف الخلاصات وتركيزها، وسحن المتبقي الذي تم الحصول عليه بواسطة (٢٠٠ مل) ethyl acetate ساخن لإنتاج (٠.٢٠٤ جرام، ٤٢٪) من المنتج المرغوب.

(١٨هـ) :

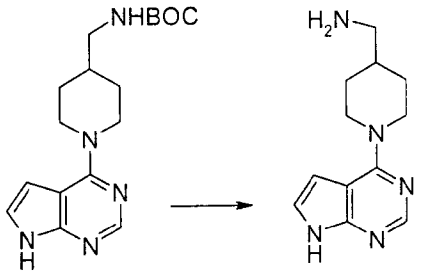
[1-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



إلى محلول من (٦٧ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine في (١ مل) ethanol تمت إضافة (٢٠٠ ميكرولتر، ١.٤٣ ملي مول) triethylamine و(١٠٣ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) 4-N-Boc-aminomethyl-piperidine . تم تسخين المحلول في درجة ٨٠ م

لمدة ٤ ساعات، وتبريده عندئذ إلى درجة حرارة الغرفة. تم تجميع الراسب بواسطة الترشيح، وإعادة بلورته من ethanol – ماء (١: ٣) تم تجفيفه في جو مفرغ لإنتاج (٤١ مجم، ٢٨٪) من المنتج. LC/MS (LCT1) R_t 4.68 $[M+H]^+$ 332

(١٨و) *C*-[1-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine



٥

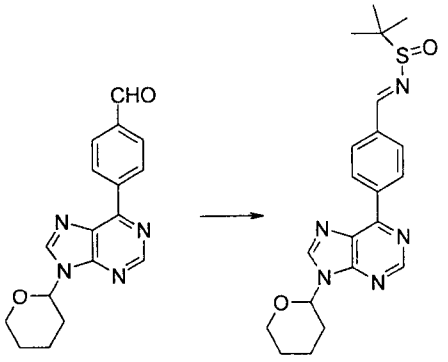
تمت إزالة حماية منتج المثال رقم (١٨ هـ) بواسطة طريقة المثال رقم ١٧ ليعطي مركب العنوان LC/MS (LCT1) R_t 0.85 $[M+H]^+$ 232

مثال رقم ١٩

C-Phenyl-*C*-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine

(١٩أ) :

١٠ 2-Methyl-propane-2-sulphinic acid 4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-benzylideneamide



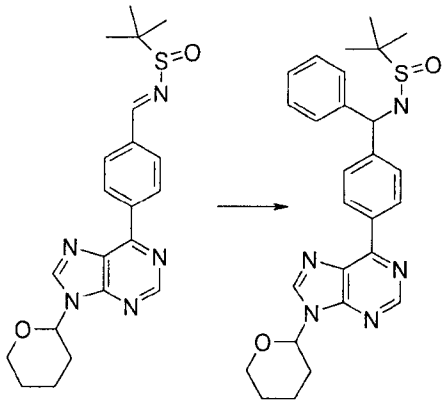
إلى محلول من (١٠٥ مجم، ٠.٨٧ ملي مـول) *tert*-butanesulphinamide فـي (٣.٤ مـل) dichloromethane جاف تمت إضافة (٦ مجم) ٠.٠٢٥ ملي مول) :

pyridinium p-toluenesulphonate و(١٤٠ مجم، ١.١٦ ملي مول) magnesium sulphate لا مائية متبوعاً بواسطة (٢٠٠ مجم، ٠.٦٧ ملي مول) aldehyde المثال رقم (٦أ). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة في جو nitrogen لمدة ٤٨ ساعة :

(*J. Am. Chem. Soc.*, 1997, *119*, 9913). تم عندئذ ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة Celite®، وغسله بواسطة dichloromethane وتم تبخير المذيب في جو مفرغ. تمت تنقية المنـتج الخـام بواسطة كروماتوجراف عمود silica الوميضي والشطف بواسطة hexane / ethyl acetate (٦: ٤) ليعطي (١٢٤ مجم، ٣٠ ملي مول، ٤٥٪) من المركب المطلوب على هيئـة مـادة صـلبة بيضاء. LC/MS (LCT1) R_t 7.24 $[M+H]^+$ 412

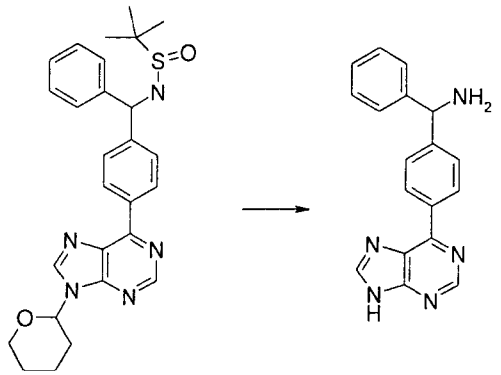
(١٩ب) :

2-Methyl-propane-2-sulphinic acid (phenyl-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-phenyl}-methyl)-amide



إلى محلول من (٣٧ مجم، ٠.٠٩ ملي مول) sulphinamide في (١ مل) dichloromethane تمت إضافة (٠.٠٦ مل، ٠.١٨ ملي مول) محلول ٣ مولار phenyl magnesium bromide في diethyl ether قطرة قطرة، مع التقليب في درجة – ٦٠ °م. وبعد التقليب لمدة ساعة واحدة في درجة – ٦٠ °م تحت زيادة درجة الحرارة ببطء إلى صفر° م. أظهر تحليل TLC أنه تم استهلاك مادة البداية بعد ٣ ساعات. تم إخماد خليط التفاعل بواسطة (١ مل) ammonium chloride مائي مشبع واستخلاصه بواسطة ethyl acetate . تم تجفيف الطبقات العضوية المدمجة باستخدام $MgSO_4$ وتركيزها في جو مفرغ. تمت تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف عمود silica الوميضي والشطف بواسطة hexane / ethyl acetate (٨: ٢) لتعطي (١٧ مجم، ٠.٠٣٤ ملي مول، ٣٨٪) من المركب المطلوب. LC/MS (LCT1) R_t 7.14 $[M+H]^+$ 490

(١٩ج) *C*-Phenyl-*C*-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine



تم تقليب محلول من (١٦ مجم، ٠.٠٣٣ ملي مول) :

2-methyl-propane-2-sulphinic acid (phenyl-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl]-phenyl}-methyl)-amide و(١.٣ مل) ethanol و(١ مل) محلول HCl مائي ١ مولار طوال الليل في درجة حرارة الغرفة. تم تبخير المذيبات في جو مفرغ وتم إمرار المادة الخام خلال (٢

جرام، ١٥ مل) خرطوشة راتنج قاعدي NH_2 والشطف بواسطة methanol ليعطي (٥.٣ مجم، ٠.٠١٧ ملي مول، ٥٣٪) من المركب المطلوب.

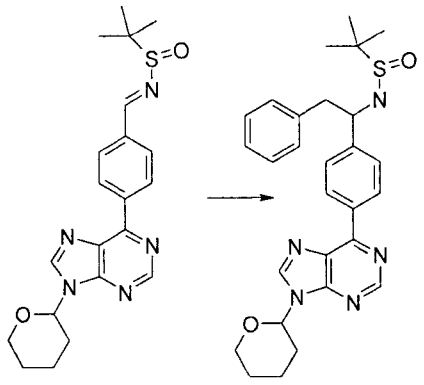
LC/MS (LCT1) R_t 4.19 $[M+H]^+$ 302

مثال رقم ٢٠

2-Phenyl-1-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-ethylamine

٥ (٢٠أ) :

2-Methyl-propane-2-sulphinic acid (2-phenyl-1-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-phenyl}-ethyl)-amide

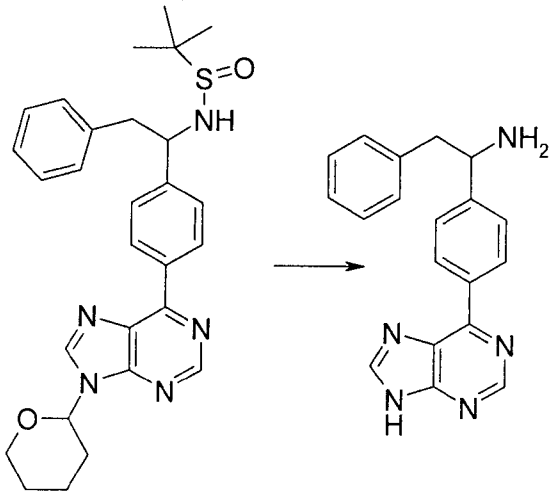


إلى محلول من (٣٨ مجم، ٠.٠٩ ملي مول) sulphinamide من المثال (١٩أ) في (٣ مل) tetrahydrofuran جاف تمت إضافة (٠.١٤ مل، ٠.٢٨ ملي مول) محلول ٢ مولار benzyl magnesium chloride في tetrahydrofuran قطرة قطرة، مع التقليب في درجة حرارة الغرفة. تم ارتجاع المحلول في جو nitrogen لمدة ٣ ساعات. تم تبريد خليط التفاعل، وإخماده بواسطة (١ مل) ammonium chloride مائي مشبع واستخلاصه بواسطة ethyl acetate . تم تجفيف الطبقات العضوية المدمجة باستخدام $MgSO_4$ وتركيزها في جو مفرغ. تمت تنقية المادة الخام

بواسطة كروماتوجراف عمود silica الوميضي والشطف بواسطة hexane / ethyl acetate (٨: ٢) ليعطي (١٣ مجم، ٠.٠٣٤ ملي مول، ٢٩٪) من المركب المطلوب.

LC/MS (LCT1) R_t 7.34 $[M+H]^+$504

(٢٠ ب) 2-Phenyl-1-[4-(9*H*-purin-6-yl)-phenyl]-ethylamine



تم تقليب محلول من (١٣ مجم، ٠.٠٢٦ ملي مول) منتج المثال (٢٠أ) :

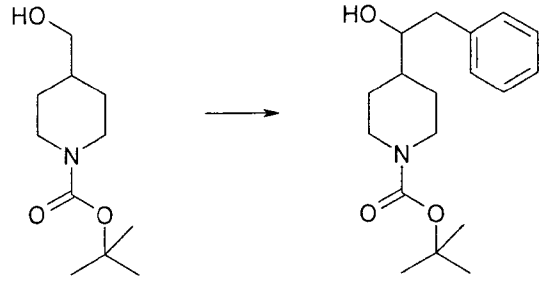
(2-methyl-propane-2-sulphinic acid (2-phenyl-1-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-yl]-phenyl}-ethyl)-amide)

و(٠.٥ مل) methanol و(٠.٠٤ مل) محلول HCl ٤ مولار في dioxane طوال الليل في درجة حرارة الغرفة. تم تبخير المذيبات في جو مفر وتم إمرار المادة الخام خلال (٢ جرام، ١٥ مل) خرطوشة راتنج قاعدي NH_2 والشطف بواسطة methanol ليعطي (٣.٥ مجم، ٠.٠١١ ملي مول، ٤٣٪) من المركب المطلوب. LC-MS (LCT1) R_t 4.37 $[M+H]^+$ 316

مثال رقم ٢١

6-[4-(1-Amino-2-phenylethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one

4-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (٢١أ)



إلى خليط من (٠.٥٠٣ جرام، ٢.٣٣٦ ملي مول) alcohol و(٣٥٦ مجم، ٣.٠٣٧ ملي مول): ٥

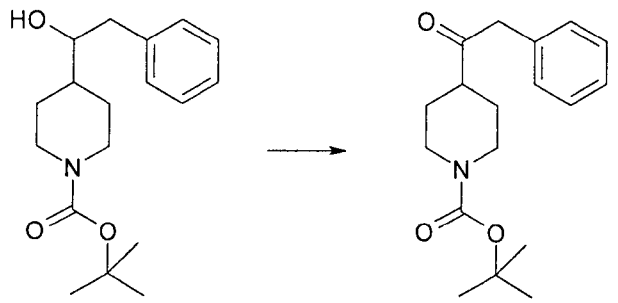
4-methylmorpholine N-oxide (NMO) و(٤ جرام) مناخل جزئية في (٢٣ مل) dichloromethane في درجة صفرْ م تمت إضافة (٤١ مجم، ٠.١١٧ ملي مول) :

tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) . بعد تقليب لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة، تم ترشيح الخليط خلال طبقة silica ، والغسل بواسطة diethyl ether ، وتركيزه ليعطي aldehyde الخام (غير مبين). ١٠

إلى محلول من aldehyde الخام في (٢٠ مل) diethyl ether في درجة صفرْ م تمت إضافة محلول benzylmagnesium bromide (محضر من (٦٩٥ ميكرولتر، ٥.٨٤٠ ملي مول) و(١٥٣ مجم، ٦.٣٠٧ ملي مول) magnesium في (١٢ مل) diethyl ether)). بعد التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة، تمت إضافة (١٥٠ مل) ammonium chloride مائي مشبع، وتم فصل الأطوار واستخلاص الطور المائي بواسطة (٥٠ مل) diethyl ether . تم دمج الأطوار العضوية، وتجفيفها باستخدام magnesium sulphate وتركيزها، وتمت تنقية المنتج الخام الناتج ١٥

بواسطة كروماتوجراف عمود silica (٦٠٪ hexane / diethyl ether) ليعطي (٢٥٦ مجم، ٣٦٪) من alcohol العنوان على هيئة زيت صافي. LC/MS: (LCT1) Rt 7.11 [M+Na]+ 328

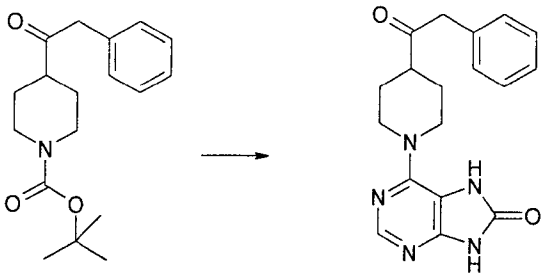
(٢١ب) 4-Phenylacetylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



إلى خليط من (٠.٢٤١ جرام، ٠.٧٨٩ ملي مول) alcohol المثال رقم (٢١أ)، و(١٢٩ مجم، ١.١٠٥ ملي مول) NMO و(١.٥ جرام مناخل جزئية في (٨ مل) dichloromethane في درجة صفرْ م تمت إضافة (١٤ مجم، ٠.٠٣٩ ملي مول) $TPAI^{o}$. بعد تقليب لمدة ١٥ ساعة في درجة حرارة الغرفة، تم ترشيح الخليط خلال طبقة silica ، والغسل بواسطة diethyl ether ، وتركيزها. تمت تنقية المنتج الخام الناتج بواسطة كروماتوجراف عمود silica (٦٠٪ diethyl hexane / ether) ليعطي (١٠١ مجم، ٤٢٪) من ketone العنوان على هيئة زيت رائق.

LC/MS (LCT1): R_t 6.93 $[M+Na]^+$ 326

(٢١ج) 6-(4-Phenylacetylpiperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one

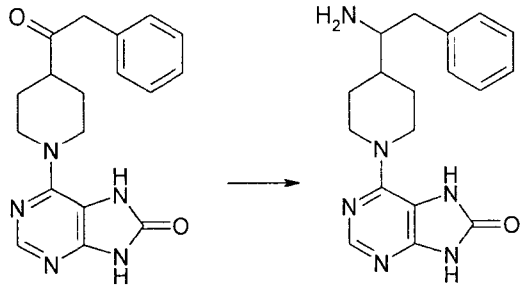


إلى محلول من (١٠١ مجم، ٠.٣٣ ملي مول) ketone المثال رقم (٢١ ب) في (٣ مل) diethyl ether تمت إضافة (٣ مل، ٣ ملي مول) HCl ١ مولار في diethyl ether . بعد ٣ ساعات، تمت إضافة (٢ مل) methanol . بعد يومين تم تركيز المعلق. أعطي استخلاص الطور الصلب على راتنج حمضي SCX - II، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH، (٥٤ مجم، ٠.٢٦٦ ملي مول) piperidine منزوع الحماية.

إلى محلول من (٥٤ مجم، ٠.٢٦٦ ملي مول) piperidine منزوع الحماية و(٤٥ مجم، ٠.٢٦٦ ملي مول) 6-chloro-7,9-dihydropurin-8-one في (٢.٧ مل) butanol عادي تمت إضافة (١٨٥ ميكرولتر، ١.٣٢٨ ملي مول) triethylamine . بعد الارتجاع لمدة ٢٤ ساعة تم تبريد المحلول وتركيزه وسحن المادة الصلبة الناتجة بواسطة (٥ مل) methanol ليعطي (١٨ مجم، ٢٠٪) من ketone العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء.

LC/MS (LCT1): R_t 5.84 $[M+H]^+$ 338

(٢١د) 6-[4-(1-Amino-2-phenylethyl)piperidin-1-yl]-7,9-dihydropurin-8-one

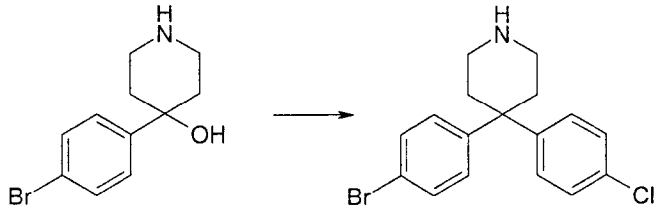


إلى محلول من (٠.١٥ جرام، ٠.٠٤٤٥ ملي مول) purinone للمثال رقم (٢١ج) في (١ مل) methanol تمت إضافة (٤١ مجم، ٠.٥٣٣٥ ملي مول) ammonium acetate و(١١ مجم، ٠.١٧٧٨ ملي مول) sodium cyanoborohydride . بعد الارتجاع لمدة يومين، تم تبريد المعلق، ثم تنقيته بواسطة استخلاص الطور الصلب على SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة

MeOH ثم NH_3 ١ مولار في MeOH، والذي أعطي أمين العنوان على هيئة خليط ٩: ١ مع مادة البداية. تم تكرار تسلسل التفاعل السابق ليعطي (١٥ مجم، ١٠٠٪) أمين العنوان على هيئة مادة صلبة بيضاء. LC/MS (LCT1): R_t 4.15 $[M+H]^+$ 339

مثال رقم ٢٢: 6-(4-[4-(4-Chlorophenyl)-piperidin-4-yl)-phenyl)-9H-purine

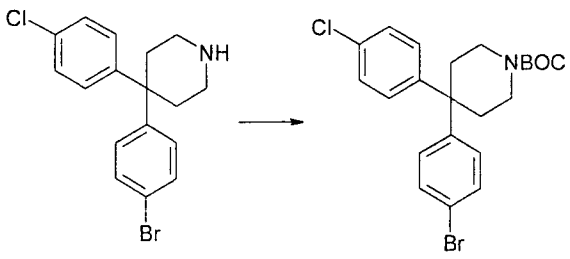
(٢٢أ) 4-(4-Bromo-phenyl)-4-(4-chloro-phenyl)-piperidine



تمت إضافة معلق من (٤.٠٢ جرام، ١٥.٧ ملي مول) 4-(4-bromo-phenyl)-piperidin-4-ol في (٣٠ مل) chlorine و benzene قطرة قطرة إلى معلق من (٧.٣٢ جرام، ٥٤.٩ ملي مول) aluminium chloride في (١٠ مل) chlorine و benzene في درجة صفرْ م. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة صفرْ م لمدة ساعتين، وإخماده بواسطة إضافة ثلج ثم إضافة methyl t-butyl ether . بعد تقليب لمدة ساعة واحدة تم تجميع الراسب بواسطة الترشيح وغسله بالماء و methyl t-butyl ether وماء ليعطي (٥.٥٩ جرام، ٩٢٪ حصيلة) من مركب العنوان.

LC/MS: (PS-B3) R_t 3.57 $[M+H]^+$ 350, 352

(٢٢ب) 4-(4-Bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

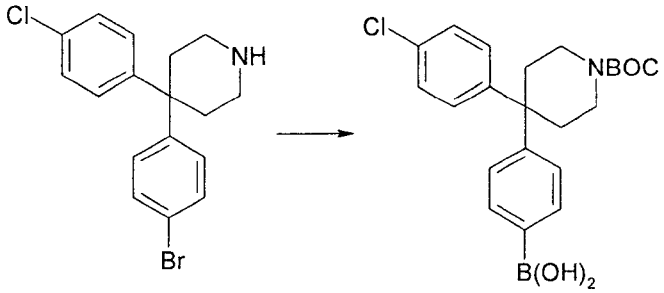


تم تقليب محلول من (١.٠٢ جرام، ٢.٦٤ ملي مول) :

4-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperidine hydrochloride للمثال رقم (٢٢أ) و(٢.٨ مل، ٢٠ ملي مول) triethylamine و(٠.٦٠ جرام، ٢.٧٥ ملي مول) di-*tert*-butyldicarbonate في (٥٠ مل) dichloromethane في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. تم شطف المحلول بواسطة (٥٠ مل) citric acid ١ مولار وتجفيفه باستخدام Na_2SO_4 وترشيحه وتركيزه ليعطي (١.١٥ جرام، ٩٧٪) من مادة صلبة بيضاء.

^{1}H NMR (250 mHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, s), 2.31-2.35 (4H, m), 3.46-3.52 (4H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 7.28 (2H, d, J = 6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 6 Hz).

(٢٢ج) 4-(4-(4-Chlorophenyl)-piperidin-4-yl)-phenylboronic acid



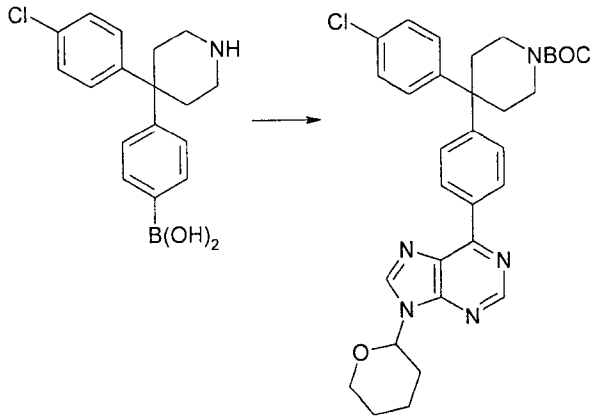
تم تقليب محلول من (٠.٥٠ جرام، ١.١١ ملي مول) :

4-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester لمثال رقم (٢٢ب) و(٠.٣١ مل، ١.٣٣ ملي مول) triisopropylborate في (٦ مل) THF في درجة

– ٧٨ °م في جو nitrogen . تمت إضافة (٠.٦٧ مل، ١.٣٣ ملي مول) n-butyllithium (٢ مولار في pentane قطرة قطرة. تم تقليب المحلول الأحمر الشديد في درجة – ٧٨ °م لمدة ٣٠ دقيقة ويصبح أصفر باهت، وتدفئته عندئذ إلى درجة حرارة الغرفة وإخماده بواسطة (٢ مل) HCl مائي ١ مولار. تم تقليب الخليط لمدة ٥ دقائق ثم تخفيفه بواسطة (٢٥ مل) H_2O واستخلاصه بواسطة (٢٥ مل) EtOAc. تم تجفيف الخلاصة باستخدام Na_2SO_4 وترشيحه وتركيزه ليعطي رغوة لزجة صفراء. أعطت إعادة البلورة من acetonitrile (٠.١٨٨ جرام، ٤١٪) مادة صلبة بيضاء.

(٢٢د) :

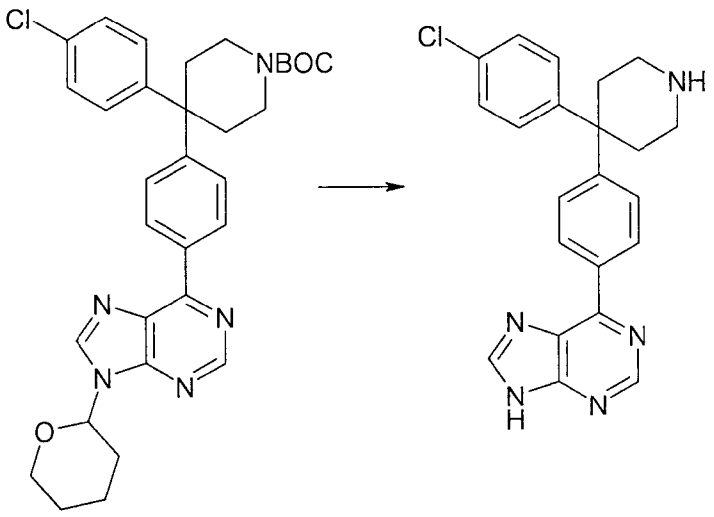
6-(4-(4-(4-Chlorophenyl)-piperidin-4-yl)-phenyl)-9-(tetrahydropyran-2-yl)-9H-purine



تمت إزالة غاز محلول من (٠.٠٨٣ جرام، ٠.٢ ملي مول) boronic acid للمثال رقم (٢٢ج) و(٠.٠٥٠ جرام، ٠.٢١ ملي مول) 6-chloro-9-(tetrahydropyran-2-yl)-9H-purine و(٠.٢٠ مل، ٠.٤٠ ملي مول) K_2CO_3 مائي ٢ مولار و(٠.٠٢ جرام، ٧٪ مول) $Pd(PPh_3)_4$ في (٣ مل) ١، ٢– dimethoxyethane وتنظيفه بواسطة nitrogen . تم تقليب المحلول في درجة ٨٥ °م لمدة ١٦ ساعة. تم تقسيم المحلول بين (١٥ مل) EtOAc و(١٥ مل) ماء. تم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام Na_2SO_4 وترشيحها وتركيزها. أعطى TLC تحضيري و الشطفة بواسطة

٥٠٪ EtOAc/٥٠٪ hexane ، (٠.٠٣٠ جرام، ٢٦٪) من منتج العنوان. LC/MS: (LCT1) R_t 8.34 $[M+H-THP-tBu]^+$ 434, 436.

(٢٢هـ) : 6-(4-[4-(4-Chlorophenyl)-piperidin-4-yl)-phenyl)-9H-purine



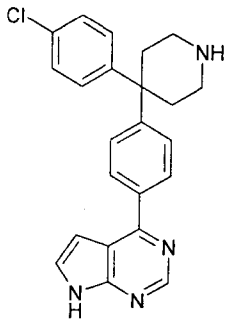
٥ تم تقليب محلول من purine المحمي للمثال رقم (٢٢د) في (٤ مل) EtOH مع (٢ مل) HCl مائي ١ مولار في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. تمت إضافة (٣ قطرات) HCl مركز وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة، ثم في درجة ٨٠ °م لمدة ٥ ساعات. تم امتصاص المحلول على خرطوشة SCX-II acidic resin ٥ جرام والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مولار/MeOH. تم تركيز مادة الشطف القاعدية.

١٠ أعطى السحن والشطف بواسطة ether dimethyl (٠.٠١٤ جرام، ٦٩٪) من المنتج على هيئة مادة صلبة ضاربة إلى الصفرة.

LC/MS: (LCT1) R_t 5.00 $[M+H]^+$ 390, 392.

مثال رقم ٢٣

4-{4-[4-(4-Chloro-phenyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine



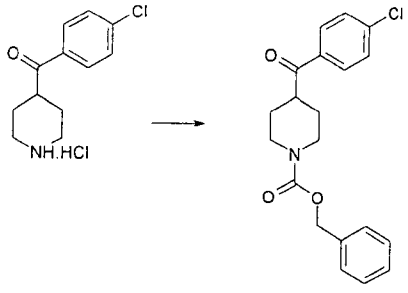
بواسطة اتباع إجراء مماثل للطريقة المبينة في المثال رقم ٢٢، تم تحضير مركب العنوان.

LC/MS (LCT1) R_t 4.48 (ESI) *m/z* 389 $[M+H]^+$.

مثال رقم ٢٤

C-Phenyl-C-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine

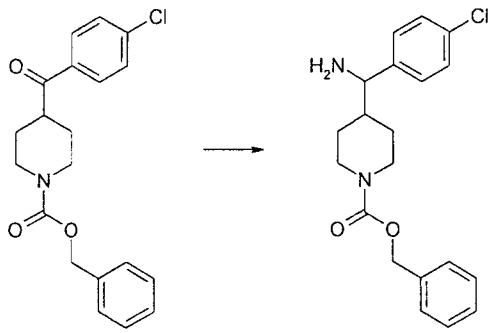
4-(4-Chlorobenzoyl)piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (٢٤أ)



إلى خليط من (٠.٧٥٢ جرام، ٢.٨٩٠ ملي مول) (4-chlorophenyl)piperidin-4-ylmethanone hydrochloride و(١.٢١ مل، ٨.٦٧٠ ملي مول) triethylamine في (٢٠ مل) DCM في درجة صفرْم تمت إضافة (٠.٤٩٥ مل، ٣.٤٦٨ ملي مول) benzyl chloroformate . بعد ١٨

ساعة في درجة حرارة الغرفة، تم غسل الخليط بواسطة (٢٥ مل) بيكربونات مائية مشبعة، ثم (٢٥ مل) محلول ملحي قبل أن يتم تجفيفه باستخدام sodium sulfate وتركيزه. تمت تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف عمود silica (ethyl acetate) ليعطي (٠.٩٣٤ جرام، ١٠٠٪) من ketone على هيئة زيت. LC/MS: (LCT1) R_t 7.47 $[M+H]^+$ 357.

(٢٤ب) 4-[Amino-(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester



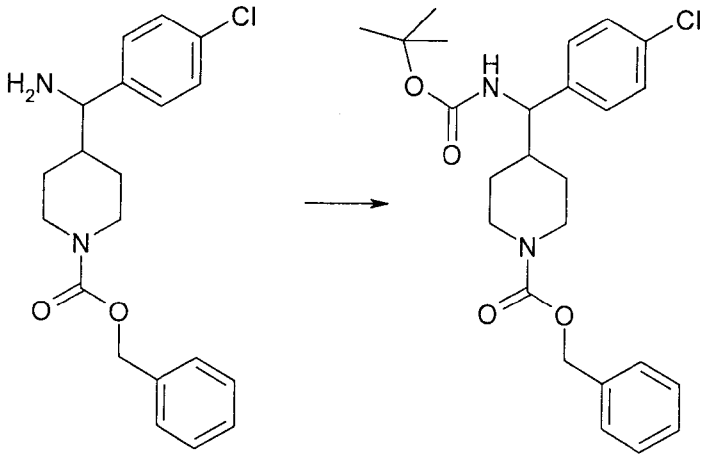
إلى خليط من (٠.٦٣٠ جرام، ١.٩٤٨ ملي مول) :

4-(4-chlorobenzoyl)piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester و(١.٨٠٢ جرام، ٢٣.٣٧٧ ملي مول) ammonium acetate في (١٩.٥ مل) methanol في درجة حرارة الغرفة تمت إضافة (٠.٤٩٠ جرام، ٧.٧٩٢ ملي مول) sodium cyanoborohydride . بعد الارتجاع لمدة ٢٠ ساعة تم تبريد الخليط، وتركيزه، وتقليبه مع (٥٠ مل) sodium hydroxide ١ مولار. تم استخلاص الطور المائي بواسطة (٣×٥٠ مل) diethyl ether ، على أن يتم دمج الطبقات العضوية، وتجفيفها باستخدام sodium sulfate وتركيزها لتعطي (٠.٦١١ جرام، ٩٧٪) من amine على هيئة زيت.

LC/MS (LCT1): R_t 10.67 $[M+H]^+$ 358.

(٢٤ج) :

4-[*tert*-Butoxycarbonylamino(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

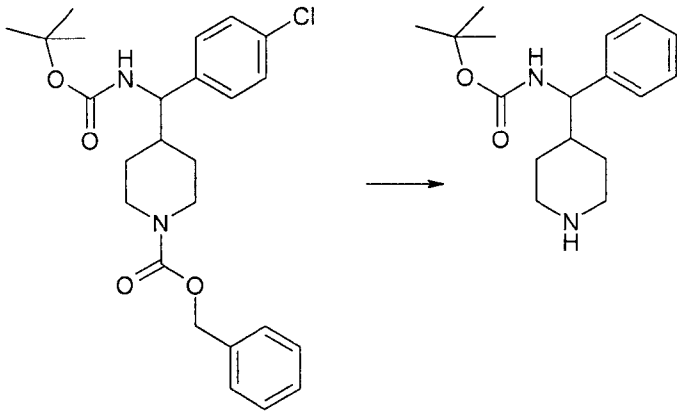


إلى محلول من (٠.٦١١ جرام، ١.٨٨٣ ملي مول) : ٥

4-[amino-(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester و(٠.٤٩٣ جرام، ٢.٢٦٠ ملي مول) di-*tert*-butyl dicarbonate في (١٩ مل) acetonitrile في درجة حرارة الغرفة تمت إضافة (٠.٧٨٨ مل، ٥.٦٥٠ ملي مول) triethylamine .

بعد ٢٤ ساعة، تم تركيز الخليط وإعادة إذابته في (٥٠ مل) ethyl acetate وغسل الطور العضوي بواسطة (٥٠ مل) sodium carbonate مائية مشبعة و(٥٠ مل) محلول ملحي. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام magnesium sulphate وتركيزه، وتمت تنقية المنتج الخام الناتج بواسطة كروماتوجراف عمود silica (٦٠٪ hexanes / diethyl ether) ليعطي (٠.٦٠٠ جرام، ٦٩٪) من amine المحمي على هيئة زيت. LC/MS (LCT1): Rt 7.79 [M+H]+ 458.

(٢٤د) Phenylpiperidin-4-ylmethyl carbamic acid tert-butyl ester



تم تقليب محلول من (٠.٢١٧ جرام، ٠.٤٧٣ ملي مول) :

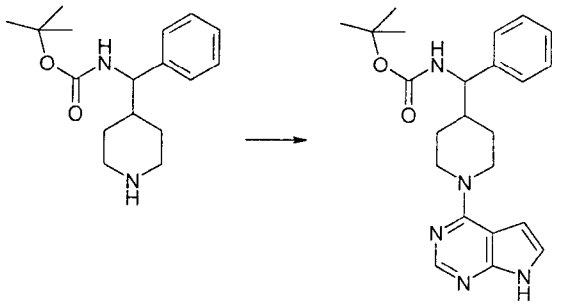
4-[*tert*-butoxycarbonylamino(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

في (٢٠ مل) ethanol تحت ضغط hydrogen ١ ضغط جوي فوق (٤٠ جرام) palladium على كربون ٥٪ في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تم ترشيح خليط التفاعل خلال طبقة من سيلايت وتركيز ناتج الترشيح ليعطي (٠.١٣٦ جرام، ١٠٠٪) زيت.

LC/MS (LCT1): R_t 4.15 $[M+H]^+$ 290.

(٢٤هـ) :

{Phenyl-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methyl}carbamic acid *tert*-butyl ester

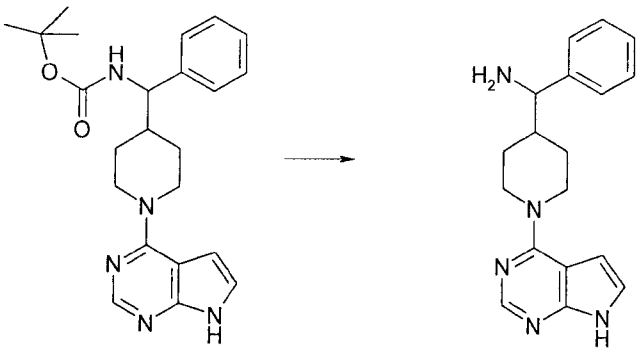


تم تسخين محلول من (٠.٠٧٠ جرام، ٠.٢١٦ ملي مول) :

phenylpiperidin-4-ylmethyl carbamic acid *tert*-butyl ester و(٠.٠٣٣ جرام، ٠.٢١٦ ملي مول) 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine و(٠.١٥ مل، ١.٠٧٨ ملي مول) triethylamine في (٢ مل) butanol عادي في درجة ١٠٠ °م لمدة يومين. تم تركيز الخليط الخام وتنقيته بواسطة كروماتوجراف عمود silica (١٠٪ methanol في DCM) ليعطي (٥٢ جرام، ٥٩٪) زيت.

^{1}H NMR (MeOD) δ 1.20-1.60 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.85-2.15 (2H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 4.67-4.88 (2H, m), 6.59-6.60 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 8.12 (1H, s)

(٢٤ و) *C*-Phenyl-*C*-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine



إلى محلول من (٠.٠٥٠ جرام، ٠.١٢٣ ملي مول) :

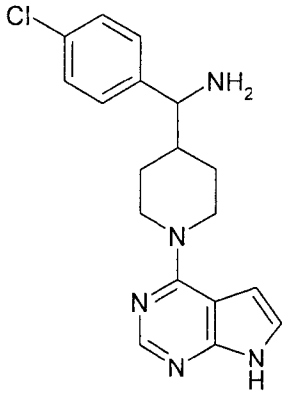
{phenyl-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methyl}carbamic acid *tert*-butyl ester

في (٣ مل) methanol في درجة حرارة الغرفة تمت إضافة (٣ مل) hydrochloric ٢ مـــولار. بعد ١٣ ساعة تم تبخير الخليط حتى الجفاف. أعطى استخلاص الطور الصلب على :

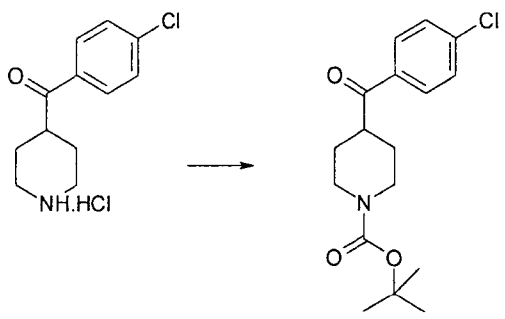
SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة MeOH ثم NH_3 ١ مـــولار فـــي MeOH، (٠.٠٣٥ جرام، ٩٢٪) من amine مزال الحماية على هيئة مادة صلبة بيضاء. LC/MS (LCT1): R_t 2.70 .$[M+H]^+$307

مثال رقم ٢٥

C-4-Chlorophenyl-C-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine



4-(4-Chlorobenzoyl)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (٢٥أ)



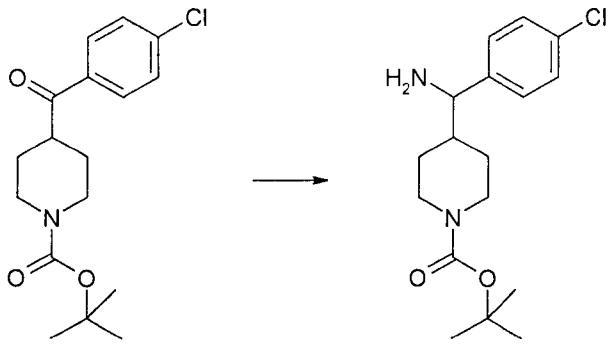
إلى خليط من (٠.٩٩٦ جرام، ٣.٨٢٨ ملي مول) :

(4-chlorophenyl)piperidin-4-ylmethanone hydrochloride و(٢.٧ مل، ١٩.١٤٢ ملي مول) triethylamine في (١٥ مل) acetonitrile في درجة حرارة الغرفة تمت إضافة (١.٠٠٣ جرام، ٤.٥٩٤ ملي مول) داي- t- بيوتيل داي كربونات. بعد ١٦ ساعة في درجة حرارة الغرفة، تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتقسيمه عندئذ بين (٥٠ مل) ethyl acetate و(٢٠ مل) hydrochloric ١ مولار. تم فصل الطور العضوي وغسله تتابعياً بواسطة (٢٠ مل) بيكربونات مائية مشبعة، ثم (٢٠ مل) محلول ملحي قبل أن يتم تجفيفه باستخدام magnesium sulphate وتركيزه حتى الجفاف. تمت تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف عمود silica (٦٠٪ diethyl ether في hexanes) ليعطي (١.١١٦ جرام، ٩٠٪) من ketone على هيئة زيت.

LC/MS: (LCT1) R_t 7.42 $[M+H]^+$ 323.

(٢٥ب) :

4-[Amino-(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



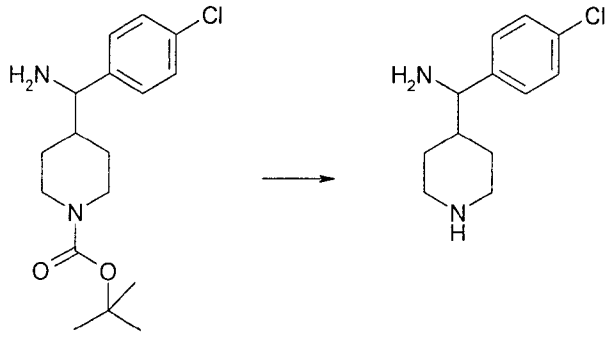
إلى خليط من (١.١١٦ جرام، ٣.٤٤٦ ملي مول) :

4-(4-chlorobenzoyl)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester و(٣.١٨٨ جرام، ٤١.٣٥٨ ملي مول) ammonium acetate في (٣٤ مل) methanol في درجة حرارة الغرفة

تمت إضافة (٠.٨٦٦ جرام، ١٣.٧٨٦ ملي مول) sodium cyanoborohydride . بعد الارتجاع لمدة ٢٠ ساعة تم تبريد الخليط، وتركيزه، وتقليبه مع (١٠٠ مل) sodium hydroxide ١ مولار. تم استخلاص الطور المائي بواسطة (٣×٧٥ مل) diethyl ether ، على أن يتم دمج الطبقات العضوية، وتجفيفها باستخدام sodium sulfate وتركيزها حتى الجفاف. تمت تنقية المادة الخام بواسطة كروماتوجراف عمود silica (١٥٪ methanol في DCM) ليعطي (٠.٩١٣ جرام، ٨٢٪) من amine على هيئة زيت.

LC/MS (LCT1): R_t 5.56 $[M\text{-}Boc\text{-}NH_2]^+$ 208.

(ج ٢٥) *C*-(4-Chlorophenyl)-*C*-piperidin-4-ylmethylamine hydrochloride



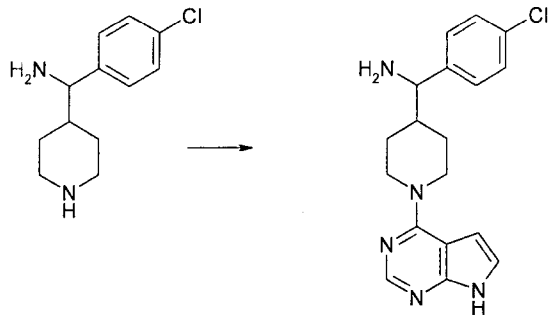
إلى محلول من (٠.١٩٢ جرام، ٠.٥٩١ ملي مول) :

4-[amino-(4-chlorophenyl)methyl]piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester في (٦ مل) methanol في درجة حرارة الغرفة تمت إضافة (٦ مل) hydrochloric ٢ مولار. بعد تقليب لمدة ١٦ ساعة تم تبخير الخليط حتى الجفاف ليعطي (٠.١٧٤ جرام، ٩٩٪) من ملح amine على هيئة رغوة بيضاء.

^{1}H NMR (MeOD) δ 1.40-1.82 (2H, m), 2.22-2.50 (2H, m), 2.90-3.17 (2H, m), 3.35-3.61 (2H, m), 4.22 (1H, d, 9.5 Hz), 7.53-7.61 (4H, m).

(٢٥د) :

C-(4-Chlorophenyl)-*C*-[1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine

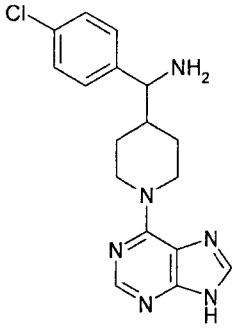


تم تسخين محلول من (٠.٠٥٠ جرام، ٠.١٦٨ ملي مول) :

٥ *C*-(4-chlorophenyl)-*C*-piperidin-4-ylmethylamine hydrochloride و(٠.٠٢٦ جرام، ٠.١٦٨ ملي مول) 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine و(٠.١١٧ مل، ٠.٨٤٠ ملي مول) triethylamine في (١.٧ مل) butanol عادي في درجة ١٠٠ °م لمدة يومين. تم تركيز الخليط الخام وإمراره خلال عمود NH2 Isolute- (٢ جرام) وتركيزه مرة ثانية وتنقيته بواسطة كروماتوجراف عمود silica (١٥٪ methanol في DCM) ليعطي (٣٠ جرام، ٥٢٪) مادة صلبة ١٠ بيضاء ضاربة للصفرة. LC/MS (LCT1): R_t 3.35 $[M+H]^+$ 341.

مثال رقم ٢٦

C-(4-Chloro-phenyl)-C-[1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine



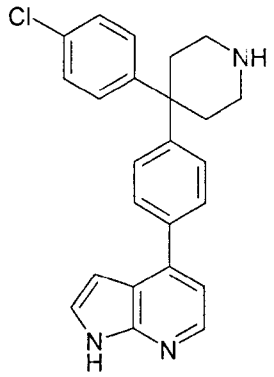
تم تحضير مركب العنوان بواسطة تفاعل :

C-(4-chloro-phenyl)-C-piperidin-4-yl-methylamine (مثال رقم ٢٥ ج) و 6-chloropurine في butanol عادي في درجة ١٠٠ °م باستخدام الطريقة المشروحة في المثال رقم (٢٥د).

LC/MS: (LCT1) R_t 4.13 $[M+H]^+$ 342.

٥ مثال رقم ٢٧

4-{4-[4-(4-Chloro-phenyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine



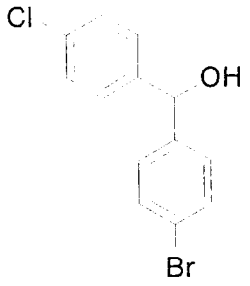
بواسطة اتباع إجراء مماثل للطريقة المبينة في المثال رقم ٢٢، تم تحضير مركب العنوان.

LC/MS: (LCT1) R_t 4.34 $[M+H]^+$ 388.

١٠ مثال رقم ٢٨

C-(4-Chloro-phenyl)-C-[4-(9H-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine

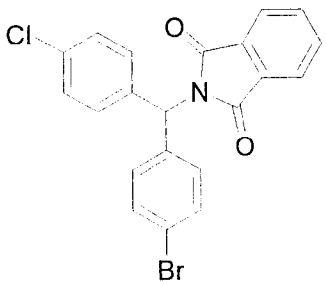
(4-Bromo-phenyl)-(4-chloro-phenyl)-methanol (٢٨أ)



إلى محلول مبرد (حمام ثلج) من (٦.٩٠ جرام، ٣٧ ملي مـــول) 4-bromobenzaldehyde فـــي (٢٠ مل) THF تمت إضافة (٤٠ مل، ٤٠ ملي مـــول) 4-chlorophenylmagnesium bromide (محلول ١ مولار في diethyl ether). تم تقليب المحلول لمدة ٥٠ دقيقة، عندئذ تمـــت إضـــافة (٢٠٠ مل) ammonium chloride مشبع، متبوعاً بواسطة (٢٥٠ مل) ethyl acetate . تم فصل الطبقات، وتم غسل الطبقة العضوية بواسطة (١٠٠ مل) ماء ثم تجفيفهـــا وتركيزهـــا وتنقيتهـــا بواسطة كروماتوجراف عمود الوميض (٦: ١ ethyl acetate : hexane) لإنتاج (٤.٤٧ جرام، حصيلة ٤١٪) من المنتج المرغوب.

1H NMR (250 MHz, d6-dmso) 3.50 (1H, br s), 5.71 (1H, s), 7.33 (4H, d, J 8.44 Hz), 7.38 (2H, s), 7.51 (2H, d, J 8.46 Hz)

(٢٨ب) 2-[(4-Bromo-phenyl)-(4-chloro-phenyl)-methyl]-isoindole-1,3-dione



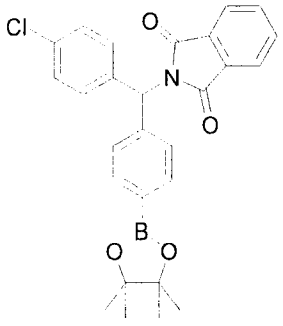
إلى محلول من (٢.٣٠ جرام، ٧.٧٣ ملي مول) :

(4-Bromo-phenyl)-(4-chloro-phenyl)-methanol و(٣.٤٢ جرام، ١٣.٠٣ ملي مول) triphenylphosphine و(١.٩١ جرام، ١٢.٩٨ ملي مول) phthalimide في (٦٠ مل) THF تمت إضافة (٢.٤٠ مل، ١٢.١٩ ملي مول) diisopropylazodicarboxylate قطرة قطرة. تم تقليب المحلول لمدة ١٨ ساعة، وتم عندئذ صبه في (٢٥٠ مل) diethyl ether . تم غسل المحلول مرتين بواسطة (١٠٠ مل) sodium bicarbonate مشبع و(٥٠ مل) محلول ملحي. تم عندئذ تجفيف الجزء العضوي وتركيزه وتنقيته بواسطة كروماتوجراف عمود الوميض (٦: ١ ethyl acetate : hexane) لإنتاج (٠.٦٩٨ جرام، حصيلة ٢١٪) من المنتج المرغوب.

LC/MS: (LCT1) R_t 8.21 $[M+H]^+$ 426.

(٢٨ج) :

2-{(4-Chloro-phenyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methyl}-isoindole-1,3-dione

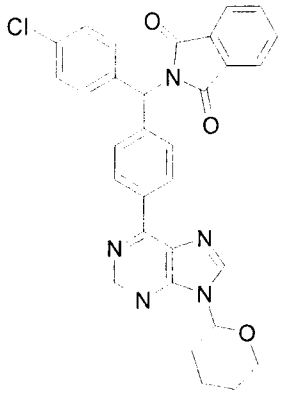


إلى (١٣ مجم، ٠.٠١٤ ملي مول) Pd_2dba_3 و(٢٠ مجم، ٠.٠٧ ملي مول) tricyclohexylphosphine تمت إضافة (٦ مل) dioxane . تمت إزالة الغاز من المحلول، وتقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت عندئذ إضافة (٠.٢٥٦ جرام، ١ ملي مول) Bis(pinacolato)diboron و(٠.٤٢٤ جرام، ١ ملي مول) :

2-[(4-Bromo-phenyl)-(4-chloro-phenyl)-methyl]-isoindole-1,3-dione و(٠.١٦٤ جـــرام، ١.٦٧ ملي مول) potassium acetate ، وتسخين المحلول في درجة ٨٠ °م لمدة ١٦ ساعة. بعـد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم صب المحلول في (١٠ مل) ethyl acetate وغسله بواسطة (٥٠ مل) ماء و(٥٠ مل) محلول ملحي. تم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها وتنقيتها بواسـطة كروماتوجراف العمـود الوميضـي (SiO_2، ٦: ١ ethyl acetate : hexane) لإنتـاج (٠.١٤٢ جرام، حصيلة ٣٠٪) من المنتج المرغوب. LC/MS: (LCT1) R_t 8.55 $[M+Na]^+$ 497

(٢٨د) :

2-((4-Chloro-phenyl)-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl]-phenyl}-methyl)-isoindole-1,3-dione



إلى محلول من (٠.١٠٥ جرام، ٠.٤٤ ملي مـول) 6-chloro-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purine و(٠.٢١١ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) :

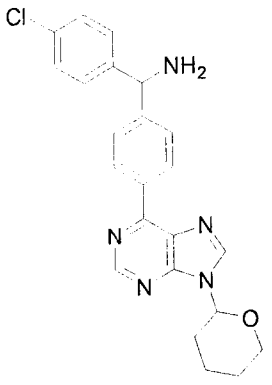
2-{(4-chloro-phenyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methyl}-isoindole-1,3-dione

في (٢ مل) DME تمت إضافة $PdCl_2(PPh_3)_2$. تمت عندئذ إضافة (١ مل) ١ مولار K_2CO_3 وتم التسخين في درجة ٨٠ م لمدة ١٨ ساعة. تم عندئذ صب الخليط في (١٠٠ مل) chloroform وتم تجفيف الخلاصات العضوية المدمجة باستخدام Na_2SO_4 وتركيزها ثم تنقيتها بواسطة كروماتوجراف العمود الوميضي (١: ١ ethyl acetate : hexane إلى ١: ٣ ethyl : hexane acetate) لإنتاج (٠.١٠١ جرام، حصيلة ٤٢٪) من المنتج المرغوب.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 1.60-2.30 (6H, m), 3.82 (1H, dt, J 2.76, 10.99 Hz), 4.15-4.26 (1H, m), 5.85 (1H, dd, J 3.1, 9.8 Hz), 6.77 (1H, s), 7.30-7.41 (4H, m), 7.55 (2H, d, J 8.38 Hz), 7.74 (2H, dd, J 3.04, 5,37 Hz), 7.86 (2H, dd, J 3.1, 5.61 Hz), 8.33 (1H, s), 8.76 (2H, d, J 8.46 Hz), 9.01 (1H, s)

(٢٨ هـ) :

C-(4-Chloro-phenyl)-C-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl]-phenyl}-methylamine

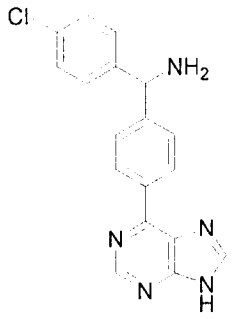


إلى (٠.٠٩٩ جرام، ٠.١٨ ملي مول) :

2-((4-Chloro-phenyl)-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl]-phenyl}-methyl)-isoindole-1,3-dione

في (٦ مل) ethanol تمت إضافة (١ مل) hydrazine hydrates . تم تقليب المحلول لمدة ٤٨ ساعة، وعندئذ تمت إزالة الراسب بواسطة الترشيح وتركيز ناتج الترشيح. تمت إذابة المتبقي المتحصل عليه في methanol ، وتعبئته على خرطوشة SCX-2 (٢ جرام) وغسله بواسطة (٥ مل) methanol ٣ مرات، ثم تخفيفه ٣ مرات بواسطة (٥ مل) methanol . تم حمل المنتج المتحصل عليه للاستمرار بدون تنقية إضافية.

(٢٨و) تحضير : C-(4-Chloro-phenyl)-C-[4-(9H-purin-6-yl)-phenyl]-methylamine



إلى محلول من (المحلول للاستمرار من قبل) :

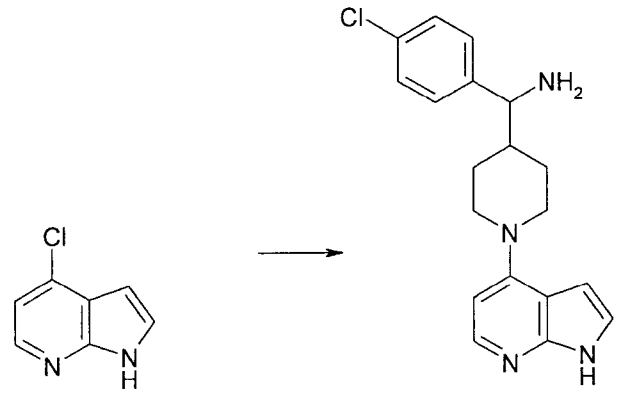
C-(4-chloro-phenyl)-C-{4-[9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl]-phenyl}-methylamine

في (٢ مل) methanol تمت إضافة (٢ مل) HCl ١ مولار في dioxane . تم تقليب الخليط لمدة ١٨ ساعة، وعندئذ تركيزه. تمت إذابة المتبقي المتحصل عليه في methanol ، وتعبئته على خرطوشة SCX-2 (٢ جرام) وغسله بواسطة (٥ مل) methanol ٣ مرات، ثم تخفيفه ٣ مرات

بواسطة (٥ مل) methanol . تم تركيز المحلول لإنتاج (٠.٠٤٤ جرام، ٧٣٪ على مدى خطوتين) من المنتج المرغوب. LC/MS: (LCT1) R_t 4.48 $[M+H]^+$ 336

مثال رقم ٢٩

C-(4-Chlorophenyl)-C-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine

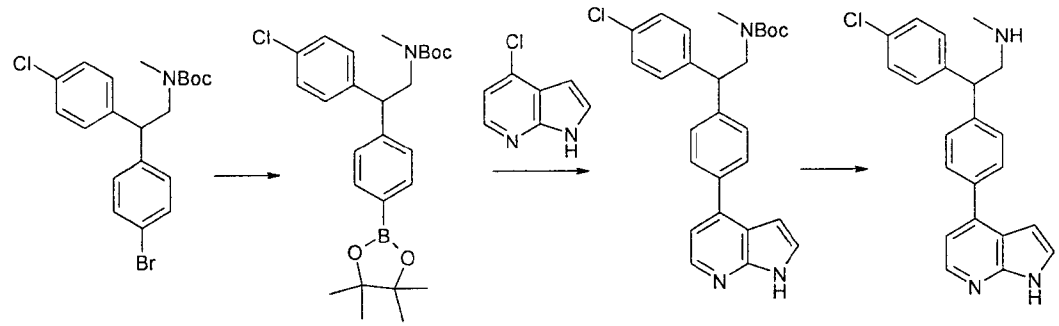


تم تحضير مركب العنوان باستخدام الطرق المشروحة في المثال رقم ٢٥.

LC-MS (LCT1) *m/z* 340 $[M+H^+]$, R_t 2.88 min.

مثال رقم ٣٠

{2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-amine



(٣٠أ) :

{2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

تمت إضافة (٢١٨ مجم، ٢.٢ ملي مول) potassium acetate إلى محلول مزال الغاز من (٥٥٠ مجم، ١.٣٠ ملي مول) :

[2-(4-bromo-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester و(٣٣٨ مجم، ١.٣٢ ملي مول) *bis*(pinacolato)diboron في (٨ مل) dioxane جاف في درجة حرارة الغرفة. تم إضافياً إزالة غاز هذا المحلول وتنظيفه بواسطة nitrogen (دورتين). تمت إضافة (٢٨ مجم، ٠.٠٩٨ ملي مول) Tricyclohexylphosphine و(١٧.٦ مجم، ٠.٠١٩ ملي مول) *tris*(dibenzylideneacetone)dipalladium (صفر) إلى خليط التفاعل. تم إضافياً إزالة غاز المعلق وتقليبه لمدة ١٩ ساعة في درجة ٨٠ °م في جو nitrogen . بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تقسيم خليط التفاعل بين (٥٠ مل) ethyl acetate و(٥٠ مل) ماء. تم غسل الطبقة العضوية بواسطة (٢ × ٣٠ مل) ماء و(٥٠ مل) محلول ملحي وتجفيفها باستخدام Mg_2SO_4 وترشيحها وتركيزها. أعطي كروماتوجراف العمود الوميضي على silica والشطف بواسطة ethyl acetate في hexane ١٥٪، (١٣١ مجم، ٢٨ ملي مول، ٢١٪) :

{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

LC-MS (LCT2) *m/z* 494 [$M+Na^+$], R_t 9.59 min

(٣٠ب) :

{2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

تم تسخين خليط مزال الغاز من (١٠٠ مجم، ٠.٢١ ملي مول) :

{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

و(٤٥ مجم، ٠.٢٩ ملي مول) 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine و(٠.٣٨ مل) ٠.٧٤ ملي مول) محلول مائي ٢ مولار من potassium carbonate و(٤ مل) dioxane و(١٣.٥ مجم، ٠.٠١٦ ملي مول) محفز دورة palladium لـــ Bedford (Bedford *et al, Chem. Commun.* 2001, 1540-1541) في درجة ١٠٠ م في جو nitrogen لمدة ١٧ ساعة. تم تبريد المحلول وتقسيمه بين (٤٠ مل) dichloromethane و(٤٠ مل) ماء. تم استخلاص الطبقة المائية إضافياً بواسطة (٤٠ مل) dichloromethane . تم تجفيف الطبقات العضوية المدمجة باستخدام Na_2SO_4 وترشيحها وتركيزها. أعطي كروماتوجراف العمود الوميضي على silica ، والشطف بواسطة ethyl acetate في hexane ٥٠٪ (٤٩ مجم، ٠.١١ ملي مول، ٥١٪) من :

{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

LC-MS (LCT2) *m/z* 462 [$M+H^+$], R_t 8.65 min

{2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-amine

تمت إضافة (٣.٥ مل) Trifluoroacetic acid قطرة قطرة إلى محلول مـن (٤٩ مجـم، ٠.١١ ملي مول) :

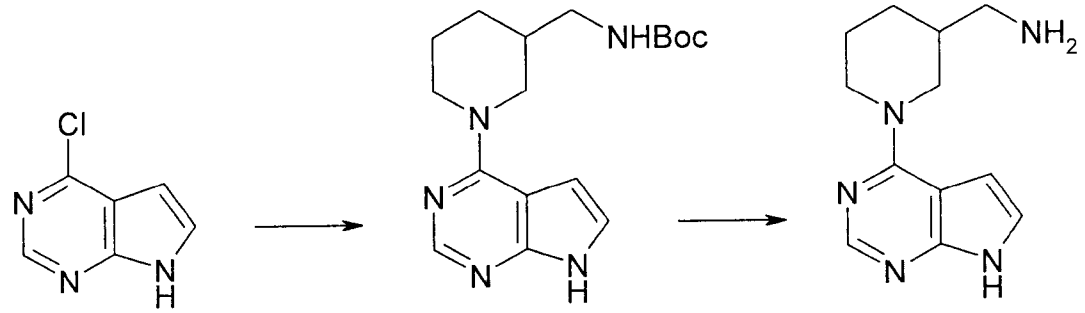
{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

في (٣.٥ مل) dichloromethane ، وتبريده في حمام ثلج. تم إتاحة تقليب خليط التفاعـل فـي درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٠ دقيقة. بعد هذه الفترة تم تركيز المذيبات. أعطـت التنقيـة علـى SCX-II acidic resin ، والشطف بواسطة methanol ، ثم methanol / ammonia ٢ مولار (٣٣ مجم، ٠.٠٩ ملي مول، ٨٣٪):

{2-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-phenyl]-ethyl}-methyl-amine

LC-MS (LCT2) *m/z* 362 [M+H$^+$], R_t 4.19 min

مثال رقم ٣١ : *C*-[1-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]methylamine

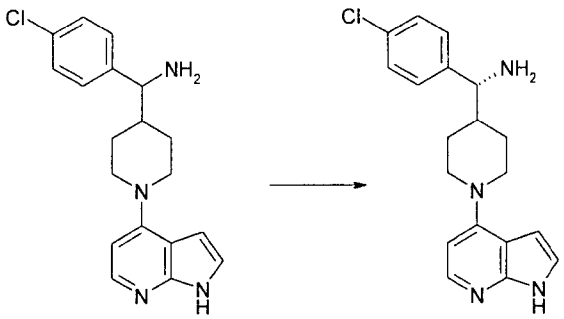


تم تحضير مركب العنوان باستخدام الطرق المشروحة في المثال رقم ١٨.

LC-MS (LCT2) *m/z* 232 [M+H$^+$], R_t 0.72 min

مثال رقم ٣٢

C-(4-Chlorophenyl)-*C*-[1-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-4-yl]methylamine



تم تحضير مركب العنوان بواسطة فصل متشاكلات منتج المثال رقم ٢٩ بواسطة HPLC كيرالي باستخدام ظروف تحضيرية Agilent chiral المبينة من قبل. كان زمن الاحتجاز المتحصل عليه باستخدام ظروف تحليلية Agilent chiral ، AS-CA هو ٣٣.٧. أعطت LC/MS المنفذة بالتالي باستخدام ظروف PS-A زمن احتجاز ١.٦٩ وقيمة +[M+H] هي 341.

النشاط الحيوي:

مثال رقم ٣٣

قياس النشاط التثبيطي لكينيز PKA (IC_{50})

يمكن اختبار مركبات الاختراع بالنسبة للنشاط التثبيطي PK باستخدام المجال التحفيزي Upstate Biotechnology (#14-440) و peptide المحدد PKA للوحدة البنائية ٩ (GRTGRRNSI)، أيضاً من Upstate Biotechnology (#12-257)، كمادة الأساس. يتم استخدام تركيز نهائي للإنزيم ١ نانومولار في مادة منظمة للرقم هيدروجيني pH والتي تشتمل على ٢٠ ملي مولار MOPS برقم هيدروجيني pH ٧.٢، و ٤٠ ميكرومولار ATP/γ^{33}P-ATP و ٥٠ ملي مولار مادة أساس. تتم إضافة المركبات في محلول dimethylsulphoxide (DMSO) إلى تركيز DMSO نهائي

بمقدار ٢.٥٪. تمت إتاحة استمرار التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة قبل إضافة زيادة من orthophosphoric acid لإخماد النشاط. يتم عندئذ فصل γ^{33}P-ATP غير مدمج عن البروتينات المعالجة بالفوسفوريل على طبق ترشيح Millipore MAPH. يتم غسل الأطباق، وتتم إضافة مادة ومضية ويتم عندئذ إخضاع الأطباق إلى عد على Packard Topcount.

٥ يتم حساب النسبة المئوية لتثبيط الـ PKA ورسمها لتحديد تركيز مركب الاختبار المطلوب لتثبيط ٥٠٪ من نشاط الـ PKA (IC_{50}).

باتباع الأسلوب المشروح من قبل، وجد أن تكون القيم IC_{50} لمركبات الأمثلة ٥ و٦ و٧ و١٢ و١٤ و١٧ و١٨ و٢٠ و٢٢ و٢٣ و٣٥ و٢٩ و٣٠ و٣١ أقل من ١٠ ميكرومولار بينما يكون لمركبات المثال رقم ٤ قيمة IC_{50} أقل من ١٥٠ ميكرومولار.

١٠ مثال رقم ٣٤

قياس النشاط التثبيطي PKA (IC50) PKB

يمكن تحديد تثبيط كينيز B للبروتين (PKA) بواسطة المركبات، بالضرورة بواسطة Andjelkovic *et al.* (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)) ولكن باستخدام بروتين دمج مشروح على هيئة PKP - BIF والمشروح بالتفصيل بواسطة :

١٥ (Nature Structural Biology 9, 940 – 944 (2002)). تتم تنقية وتنشيط البروتين بواسطة PDKI كما هو مشروح بواسطة Yang وآخرين. يتم استخدام peptide (H-A-R-K-R-E- AKTide-2T R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH) المتحصل عليه من Calbiochem (#123900) كمادة أساس. يتم استخدام تركيز نهائي ٠.٦ نانومولار إنزيم في مادة منظمة للرقم هيدروجيني pH التي تشتمل على ٢٠ ملي مولار MOPS رقم هيدروجيني pH ٧.٢، و٣٠ ميكرومولار ATP/γ^{33}P-ATP

و٢٥ ميكرومولار مادة أساس. تتم إضافة المركبات في محلول DMSO إلى تركيز DMSO نهائي ٢.٥٪. تتم إتاحة استمرار التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة قبل إضافة زيادة من orthophosphoric acid لإخماد النشاط. يتم نقل خليط التفاعل إلى طبق رشح phosphocellulose حيث يرتبط peptide ويتم طرد ATP غير المستخدم بالغسل.

بعد الغسل، تتم إضافة مادة ومضية وقياس النشاط المدمج بواسطة عد الوميض.

يتم حساب النسبة المئوية لتثبيط الـ PKB ورسمها لتحديد تركيز مركب الاختبار المطلوب لتثبيط ٥٠٪ من نشاط الـ PKA (IC_{50}).

باتباع الأسلوب المشروح من قبل، وجد أن تكون القيم IC_{50} لمركبات الأمثلة ٦ إلى ٧ و١٠ و١٢ إلى ٢٠ و٢٢ إلى ٣٢ أقل من ١٠ ميكرومولار بينما يكون لمركبات الأمثلة ٨ و٩ و١١ و٢١ كل له قيمة IC_{50} أقل من ٥٠ ميكرومولار.

صيغ صيدلانية

مثال رقم ٣٥

(١) صيغة قرص

يتم تحضير تركيبة قرص يحتوي على مركب من الصيغة (I) بواسطة خلط ٥٠ مجم من المركب مع ١٩٧ مجم lactose (BP) كمادة مخففة، و٣ مجم magnesium stearate كمادة مزلقة والكبس لتكوين قرص بطريقة معروفة.

(٢) صيغة كبسولة

يتم تحضير صيغة كبسولة بواسطة خلط ١٠٠ مجم من مركب الصيغة (I) مع ١٠٠ مجم lactose وتعبئة الخليط الناتج في كبسولات gelatin صلب قياسية معتمة.

(٣) صيغة قابلة للحقن ١

يمكن تحضير تركيبة غير معوية للإعطاء بواسطة الحقن بواسطة إذابة مركب الصيغة (I) (على سبيل المثال في صورة ملح) في ماء يحتوي على ١٠٪ propylene glycol ليعطي تركيز من المركب الفعال مقداره ١.٥٪ بالوزن. يتم عندئذ تعقيم المحلول بواسطة الترشيح، وتعبئته في أمبولة وإحكام غلقها.

(٤) صيغة قابلة للحقن ٢

يتم تحضير تركيبة غير معوية للحقن بواسطة إذابة مركب من الصيغة (I) (على سبيل المثال في صورة ملح) في ماء (٢ مجم/ مل) وmannitol (٥٠ مجم/ مل)، وتعقيم المحلول بالترشيح وتعبئته في قنينات أو أمبولات ١ مل قابلة للإحكام.

(٤) صيغة للحقن تحت الجلد

يتم تحضير تركيبة للإعطاء تحت الجلد بواسطة خلط مركب الصيغة (I) مع زيت ذرة درجة صيدلانية ليعطي تركيز ٥ مجم/ مل. يتم تعقيم التركيبة وتعبئتها في عبوة مناسبة.

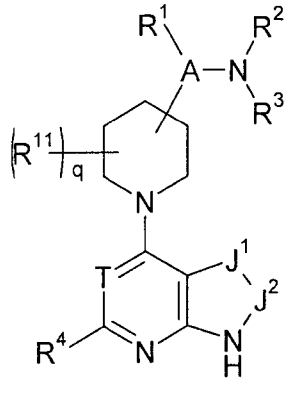
المكافئات

يتم تقديم الأمثلة السابقة بغرض توضيح الاختراع ويجب ألا يتم تفسيرها على أنها تفرض تحديد على مجال الاختراع. سوف يكون من الواضح بسهولة أنه يمكن عمل تعديلات وتغييرات عديدة على النماذج المحددة للاختراع المشروحة من قبل وموضحة في الأمثلة بدون الخروج من المبادئ المتضمنة للاختراع. يقصد أن يتم اشتمال كل مثل هذه التعديلات والتعبيرات بواسطة هذا الطلب.

عناصر الحماية

١ ١ - مركب للاستخدام في الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم

٢ kinase B البروتيني، ويأخذ هذا المركب الصيغة (III):

٣ 

(III)

٤ أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers أو N-oxides ، حيث:

٥ T عبارة عن N أو مجموعة CR5؛

٦ J1 - J2 تمثل مجموعة مختارة من N=C(R6)، و(R^7)C=N، و(R^8)N-C(O)،

٧ و(R8)2C-C(O)، و N=N ، و(R7)C=C(R6)؛

٨ حيث أن A مرتبطة بالوضع ٣ أو الوضع ٤ من حلقة piperidine .

٩ عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون

١٠ بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة

١١ قدره ٤ ذرات تمتد بين حلقة piperidine وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات

١٢ الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة

١٣ nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري

١٤ واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ،

١٥ شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α

١٦ نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

١٧ R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

١٨ R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} hydrocarbyl ، وC_{1-4} acyl، حيث

يكون في مجموعات hydrocarbyl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethylamino ، وdimethylamino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ وC_{1-6} hydrocarbyl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ وCONHR9؛ وCF_3؛ وNH_2؛ وNHCOR9؛ وNHCONHR9 ؛

R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino

؛ ومجموعة Ra - Rb حيث Ra عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو X1C(X2)، أو C(X2)X1، أو X1C(X2)X1، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NRc، أو SO_2NRc، أو NRcSO2؛ وحيث Rb تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، و hydrocarbyl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من:

hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino

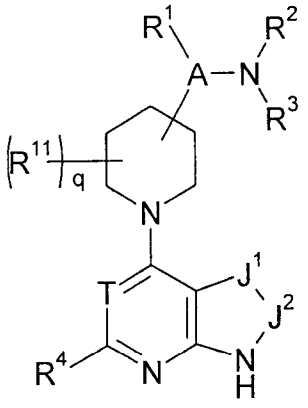
والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة hydrocarbyl C1-8 بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NRc، أو X1C(X2)، أو C(X2)X1، أو X1C(X2)X1.

Rc تختار من hydrogen و hydrocarbyl C_{1-4} ؛ و

X1 عبارة عن O أو S أو NRc، و X2 عبارة عن O=، أو S=، أو NRc=.

q عبارة عن عدد من صفر إلى ٤ و R^{11} يتم اختياره من hydroxy أو CH^2CN oxo أو halogen (مثلاً chlorine و bromine) أو trifluoromethyl أو cyano أو hydrocarbyloxy C_{1-4} يتم إستبداله أختياريا بواسطة alkoxy C_{1-2} أو hydroxyl و hydrocarbyl C_{1-4} يتم إستبداله أختياريا بواسطة alkoxy C_{1-2} أو hydroxyl .

٢ - مركب للاستخدام في الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase B البروتيني، ويأخذ هذا المركب الصيغة (III).



(III)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers أو N-oxides ، حيث:

T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

J^1 - J^2 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

حيث أن A مرتبطة بالوضع ٣ أو الوضع ٤ من حلقة piperidine .

A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين حلقة piperidine وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وhydrocarbyl C_{1-4} ، وacyl C_{1-4} ، حيث يكون في مجموعات hydrocarbyl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethylamino ،

٢١ وdimethylamino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير
٢٢ المتجانس؛ أو
٢٣ R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من
٢٤ مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات
٢٥ في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O
٢٦ وN؛ أو
٢٧ تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر
٢٨ من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات
٢٩ في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون
٣٠ المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر
٣١ من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو
٣٢ NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة
٣٣ cyano ؛ أو
٣٤ R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و
٣٥ R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛
٣٦ وhydrocarbyl C_{1-6} به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو C_{1-2}
٣٧ alkoxy ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛
٣٨ و$NHCONHR^9$؛
٣٩ R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو
٤٠ أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :
٤١ i- halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or d
٤٢ C_{1-4} hydrocarbylamino;

ومجموعة $R^a - R^b$ حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، و hydrocarbyl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino

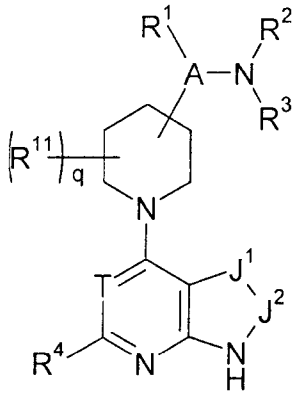
والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة hydrocarbyl C_{1-8} بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

R^c تختار من hydrogen و hydrocarbyl C_{1-4} ؛ و

X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن O=، أو S=، أو NR^c=.

q عبارة عن عد من صفر إلى ٤ و R^{11} يتم اختياره من hydroxy أو oxo CH_2CN أو halogen (مثلاً chlorine و bromine) أو trifluoromethyl أو cyano أو C_{1-4} hydrocarbyloxy يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl و C_{1-4} hydrocarbyl يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl .

١ ٣ - مركب الصيغة (III)



(III)

أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers أو N-oxides ، حيث:

T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

J^1 - J^2 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$(R^7)C=N$، و$(R^8)N-C(O)$، و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

حيث أن A مرتبطة بالوضع ٣ أو الوضع ٤ من حلقة piperidine .

A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١-٧ ذرات كربون بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة قدره ٤ ذرات تمتد بين حلقة piperidine وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ، شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وhydrocarbyl C_{1-4} ، وacyl C_{1-4} ، حيث يكون في مجموعات hydrocarbyl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethylamino ،

dimethylamino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ و hydrocarbyl C_{1-6} به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو C_{1-2} alkoxy ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و

$NHCONHR^9$؛

R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

di- halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or C_{1-4} hydrocarbylamino;

ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، و hydrocarbyl C_{1-8} بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino,

والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة hydrocarbyl C_{1-8} بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

R^c تختار من الhydrogen و hydrocarbyl C_{1-4} ؛ و

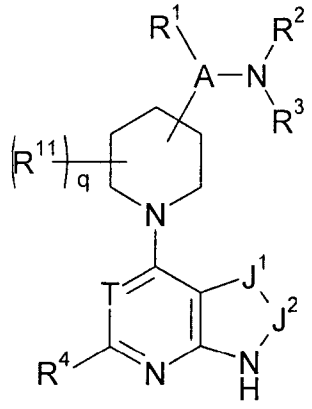
X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن =O، أو =S، أو =NR^c.

شريطة أن:

عندما تكون J^1 - J^2 عبارة عن $(R^7)C=C(R^6)$ فإن A سوف لا تحتوي على أي من مجموعات أوكسو الاستبدالية؛

q عبارة عن عدد من صفر إلى ٤ و R^{11} يتم اختياره من hydroxy أو CH2CN oxo أو halogen (مثلاً chlorine و bromine) أو trifluoromethyl أو cyano أو C_{1-4} hydrocarbyloxy يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl و C_{1-4} hydrocarbyl يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl .

١ ٤ – المركب وفق لأ عنصر من عناصر الحماية من (١) إلى (٣)، وله الصيغة (III):

٢ 

(III)

٣ أو أملاح هذا المركب أو ذواباته أو أشكاله الصنوية tautomers أو N-oxides ، حيث:

٤ T عبارة عن N أو مجموعة CR^5؛

٥ J^1 - J^2 تمثل مجموعة مختارة من $N=C(R^6)$، و$N=C(R^7)$، و$(R^8)N-C(O)$،

٦ و$(R^8)_2C-C(O)$، و$N=N$ ، و$(R^7)C=C(R^6)$؛

٧ حيث أن A مرتبطة بالوضع ٣ أو الوضع ٤ من حلقة piperidine .

٨ A عبارة عن مجموعة هيدروكربونية رابطة مشبعة تحتوي على ١–٧ ذرات كربون

٩ بطول أقصى للسلسلة قدره ٥ ذرات تمتد بين R^1 وNR^2R^3، وبطول أقصى للسلسلة

١٠ قدره ٤ ذرات تمتد بين حلقة piperidine وNR^2R^3 ، حيث تكون واحدة من ذرات

١١ الكربون الموجودة في المجموعة الرابطة مستبدلة اختيارياً بواسطة ذرة oxygen أو ذرة

١٢ nitrogen ؛ وحيث تحمل ذرات الكربون في المجموعة الرابطة A وبشكل اختياري

١٣ واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من oxo ، وfluorine ، وhydroxy ،

١٤ شريطة أنه عند وجود مجموعة hydroxy فإنها لا تكون واقعة عند ذرة الكربون α

١٥ نسبة إلى مجموعة NR^2R^3؛

١٦ R^1 عبارة عن hydrogen أو مجموعة aryl أو مجموعة aryl غير متجانس؛

١٧ R^2 وR^3 تختار بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} hydrocarbyl ، وC_{1-4} acyl ، حيث

١٨ يكون في مجموعات hydrocarbyl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر

من مجموعات الاستبدال المختارة من fluorine ، وamino ، وmethylamino ، وdimethylamino ، وmethoxy ، وaryl أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة، وaryl غير المتجانس؛ أو

R^2 وR^3 يكوّنان معاً ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما مجموعة حلقية مختارة من مجموعة imidazole ، ومجموعة حلقية أحادية غير متجانسة تحتوي على ٤-٧ ذرات في الحلقة، وبشكل اختياري تحتوي على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار من O وN؛ أو

تكوّن واحدة من مجموعتى R^2 وR^3 مع ذرة nitrogen المتصلة بها ومع واحدة أو أكثر من ذرات المجموعة الرابطة A مجموعة حلقية أحادية غير متجانسة بها ٤-٧ ذرات في الحلقة وتحتوي اختيارياً على ذرة حلقية ثانية غير متجانسة تختار O وN، وتكون المجموعة الحلقية الأحادية غير المتجانسة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات alkyl C_{1-4} ؛ أو

NR^2R^3 تكوّن مع ذرة الكربون في المجموعة "A" الرابطة المتصلة بها مجموعة cyano ؛ أو

R^1، وA، وNR^2R^3 يكوّنون معاً مجموعة cyano ؛ و

R^4 وR^5 وR^6 وR^7 وR^8 تختار بشكل مستقل من hydrogen ؛ وhalogen ؛ وC_{1-6} hydrocarbyl به استبدال اختياري بواسطة halogen ، أو hydroxy ، أو alkoxy C_{1-2} ؛ وcyano ؛ و$CONH_2$؛ و$CONHR^9$؛ وCF_3؛ وNH_2؛ و$NHCOR^9$؛ و$NHCONHR^9$ ؛

R^9 عبارة عن phenyl أو benzyl وكل منهما به استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من :

halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino;

ومجموعة R^a - R^b حيث R^a عبارة عن رابطة، أو O، أو CO، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو SO_2NR^c، أو NR^cSO_2؛ وحيث R^b تختار من hydrogen ، ومجموعات حلقية غير متجانسة تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، وC_{1-8} hydrocarbyl بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال المختارة من hydroxy ، وoxo ، وhalogen ، وcyano ، والنترو، والكربوكسي، وamino ، والمونو - أو الداى C_{1-4} hydrocarbyl أمينو، والمجموعات الحلقية الكربونية، والمجموعات التي تحتوي على ٣-١٢ ذرات في الحلقة، حيث تكون واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في مجموعة C_{1-8} hydrocarbyl بها استبدال بواسطة O، أو S، أو SO، أو SO_2، أو NR^c، أو $X^1C(X^2)$، أو $C(X^2)X^1$، أو $X^1C(X^2)X^1$.

R^c تختار من hydrogen وC_{1-4} hydrocarbyl ؛ و

X^1 عبارة عن O أو S أو NR^c، وX^2 عبارة عن O=، أو S=، أو NR^c=.

q عبارة عن عد من صفر إلى ٤ و R^{11} يتم اختياره من hydroxy أو CH2CN oxo أوhalogen (مثلاً chlorine و bromine) أو trifluoromethyl أو cyano أو C_{1-4} hydrocarbyloxy يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl و C_{1-4} hydrocarbyl يتم إستبداله أختياريا بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxyl .

٥ - مركب وفق لعنصرالحماية (٤)، حيث تختار المجموعة أحادية الحلقة من aryl ومن مجموعات aryl غير متجانسة مثل phenyl ، وthiophene ، وfuran ، وpyrimidine ، وpyrazine ، وpyridine ، ويفضل phenyl .

٦ - مركب وفق لعنصر الحماية (٤)، حيث تختار المجموعة أحادية الحلقة من cycloalkanes مثل cyclohexane ، cyclopentane ، وحلقات تحتوي على nitrogen ٢٤٢٦

٣ مثل piperidine ، و piperazine.

١ ٧ - مركب وفق لعنصر الحماية (١)، وفيه تكون حلقة piperidine عبارة عن
٢ مجموعة ليس بها استبدال.

١ ٨ - مركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^4 من hydrogen ، و
٢ chlorine ، وfluorine ، methyl ، ويفضل من hydrogen .

١ ٩ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، وفيه تكون T عبارة عن N.

١ ١٠ - مركب وفق أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٨)، وفيه تكون T عبارة عن
٢ CR^5.

١ ١١ - مركب وفق عنصر الحماية (١٠)، حيث تختار R^5 من hydrogen ، وhalogen
٢ وC_{1-5} hydrocarbyl مشبع، وcyano ، وCF_3، ويفضل أن تختار R^5 من hydrogen ،
٣ و chlorine ، وfluorine ، و methyl ، والأكثر تفصيلاً أن تكون R^5 عبارة عن
٤ hydrogen.

١ ١٢ - مركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^6 من hydrogen ، و
٢ chlorine ، وfluorine ، و methyl ، ويفضل أن تكون R^6 عبارة عن hydrogen.

١ ١٣ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^7 من hydrogen ،
٢ وhalogen ، وC_{1-5} hydrocarbyl مشبع، وcyano ، وCF_3، ويفضل أن تختار R^6 من

hydrogen ، و chlorine ، و fluorine ، و methyl ، والأكثر تفضيلاً أن تكون R^7 عبارة عن hydrogen .

١٤ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^8 من hydrogen ، و chlorine ، و fluorine ، و methyl ، ويفضل أن تكون R^8 عبارة عن hydrogen .

١٥ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^9 من مجموعات phenyl و benzyl ، وهذه قد تكون غير مستبدلة أو بها استبدال بمجموعة إذابة مثل مجموعة alkyl أو alkoxy التي تحمل amino ، و amino المستبدل، ومجموعة carboxylic acid أو sulphonic acid ، وحيث تختار مجموعات الإذابة من :

amino-C_{1-4}-alkyl, mono-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl, di-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl, amino-C_{1-4}-alkoxy, mono-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkoxy, di-C_{1-2}-alkylamino-C_{1-4}-alkoxy, piperidinyl-C_{1-4}-alkyl, piperazinyl-C_{1-4}-alkyl, morpholinyl-C_{1-4}-alkyl, piperidinyl-C_{1-4}-alkoxy, piperazinyl-C_{1-4}-alkoxy and morpholinyl-C_{1-4}-alkoxy.

١٦ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون الطول الأقصى لسلسلة مجموعة A الرابطة هو ٣ ذرات (ويفضل ١-٢ ذرة، والأكثر تفضيلاً ذرتين)، وهذه تمتد بين R^1 و NR^2R^3.

١٧ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون الطول الأقصى لسلسلة مجموعة A الرابطة هو ٤ ذرات، ونمطياً ٣ ذرات تمتد بين حلقة piperidine و NR^2R^3.

١٨ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون طول سلسلة المجموعة الرابطة A هو ١ أو ٢ أو ٣ ذرات تمتد بين R^1 و$NR^2 R^3$، ويكون طول السلسلة ١ أو ٢ أو ٣ ذرات تمتد بين حلقة piperidine و$NR^2 R^3$.

١٩ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون للمجموعة الرابطة A هيكل أساسي يتكون كلياً من الكربون.

٢٠ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار المجموعة الرابطة A من تلك المجموعات المدرجة في جدول (١).

٢١ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث R^1 عبارة عن aryl أو مجموعة aryl غير متجانس مثل مجموعة aryl أحادية الحلقة أو مجموعة aryl غير متجانس.

٢٢ - المركب وفق أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣)، حيث تختار R^1 من مجموعات phenyl, naphthyl, thienyl, furan, pyrimidine and pyridine المستبدلة أو التي ليس بها استبدال.

٢٣ - المركب وفق عنصر الحماية (٢٢)، حيث R^1 عبارة عن مجموعة غير مستبدلة أو بها استبدال بواسطة ٥ مستبدلات تختار من :

hydroxy; C_{1-4} acyloxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluoromethyl; cyano; C_{1-4} hydrocarbyloxy and C_{1-4} hydrocarbyl

بكل منها استبدال اختياري بواسطة C_{1-2} alkoxy أو hydroxy.

٢٤ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} hydrocarbyl ، وC_{1-4} acyl ، وحيث يكون في مجموعتى hydrocarbyl وacyl استبدال اختياري بواسطة واحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من مجموعة fluorine ، وhydroxy ، وamino ، وmethylamino ، وdimethylamino ، وmethoxy ، وaryl ثنائي الحلقة أو أحادي الحلقة أو غير المتجانس.

٢٥ - المركب وفق عنصر الحماية (٢٤)، حيث تختار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen ، وC_{1-4} hydrocarbyl غير المستبدل، وC_{1-4} acyl غير المستبدل.

٢٦ - المركب وفق عنصر الحماية (٢٥)، حيث تختار R^2 وR^3 بشكل مستقل من hydrogen ، وmethyl مثلاً، وحيث تكون $NR^2 R^3$ عبارة عن مجموعة :

amino, methylamino or dimethylamino .

٢٧ - المركب وفق عنصر الحماية (٢٦)، حيث تكون $NR^2 R^3$ عبارة عن مجموعة amino أو مجموعة methylamino.

٢٨ - المركب وفق أي من عناصر الحماية السابقة، حيث تختار $J^1 - J^2$ من N = CH، و HC = N، و HN - C (O)، و CH = CH.

٢٩ - المركب كما جاء التعريف به في أي من عناصر الحماية السابقة، وذلك في شكل ملح أو مادة ذوابة أو N-oxide.

٣٠ – المركب كما جاء التعريف به في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، وذلك للاستخدام في الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase B البروتيني.

٣١ – استخدام المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، وذلك لتصنيع دواء للوقاية أو للعلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase B البروتيني.

٣٢ – الاستخدام لمركب تثبيط نشاط إنزيم كيناز كماجاء التعريف به في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) لتصنيع دواء لتثبيط نشاط إنزيم kinase B البروتيني أو إنزيم kinase A البروتيني.

٣٣ – الاستخدام لمركب تثبيط نشاط إنزيم كيناز كماجاء التعريف به في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) لتصنيع دواء لتعديل عملية خلوية لتثبيط نشاط إنزيم kinase B البروتيني أو إنزيم kinase A البروتيني.

٣٤ – المركب كما جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، وذلك للاستخدام في الوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase A البروتيني.

٣٥ – استخدام المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) في تصنيع دواء للوقاية من أو العلاج من مرض أو حالة مرضية يتوسطها إنزيم kinase A البروتيني.

٣٦ - استخدام المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) في تصنيع دواء للوقاية أو العلاج من مرض أو حالة مرضية تنشأ عن نمو غير طبيعي للخلايا، أو عن موت الخلايا الذي تتم السيطرة عليه بشكل غير طبيعي.

٣٧ - تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب الجديد الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

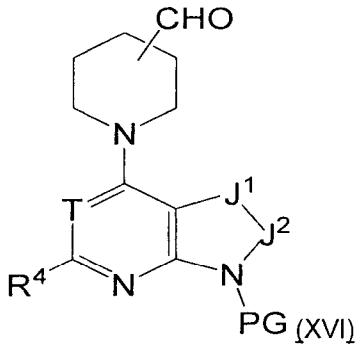
٣٨ - المركب كما جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) للاستخدام في الطب.

٣٩ - استخدام المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، وذلك في تصنيع دواء للوقاية أو العلاج من أي من الأمراض أو الحالات المرضية التي تم الكشف عنها في هذا النص.

٤٠ - استخدام المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩) في تصنيع دواء للعلاج أو الوقاية من مرض أو من حالة مرضية في مريض ثبتت معاناته من المرض أو الحالة المرضية التي تستجيب للعلاج بواسطة مركب له نشاط مضاد لإنزيم kinase B البروتيني أو kinase A البروتيني.

٤١ - عملية لتحضير المركب الذي جاء تعريفه في أي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٩)، وتشتمل العملية على:

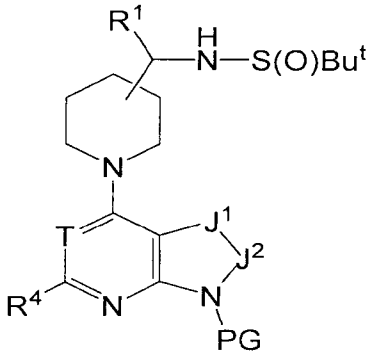
(أ) الأمينية الاختزالية لمركب الألدهيد ذو الصيغة العامة (XVI):



(XVI)

حيث PG عبارة عن مجموعة حماية، وذلك باستخدام الأمين ذو الصيغة العامة HNR^2 و R^3 وفي وجود مادة مختزلة.

(ب)- تفاعل الألدهيد (XVI) مع *tert*-butyl sulphinamide في وجود مادة لنزع الماء، للحصول بذلك على المركب الوسيط *tert*-butyl sulphinylimine (غير موضح)، ويتبع ذلك تفاعل مع مادة Grignard الكاشفة R^1 - MgBr للحصول على شق *tert*-butyl sulphinylamino ذو الصيغة العامة (XVII):



(XVII)

(ج)- تتم بعد ذلك إزالة مجموعة S(O) But عن طريق التحلل المائي وإزالة مجموعة الحماية PG.

عندما تكون ANR^2R^3 عبارة عن $CHCH_2CN$ أو $CHCH_2CH_2NR^2R^3$ يجري هنا تفاعل بين aldehyde (XVI) و malononitrile أو ethylcyanoacetate في وجود مادة قاعدية، للحصول بذلك على مشتق وسيط من cyanoacrylate ، ويتبع ذلك تفاعل مشتق cyanoacrylate مع مادة Grignard الكاشفة R^1 - MgBr مع إجراء عملية تحلل مائي

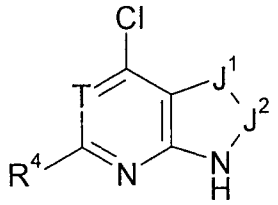
١٨ لاحق ومع إزالة مجموعة ألكربوكسيل.

١٩ (د)- يجري التفاعل بين مركب الصيغة (XXIX) مع مركب الأمين H_2N-G أو

٢٠ مركب الصيغة (XXX) أو مشتق منه به مجموعة حماية، حيث G هي كما جاء تعريفها

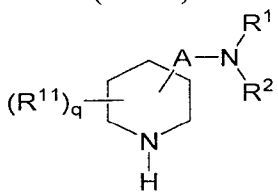
٢١ في أي من عناصر الحماية السابقة،

٢٢



(XXIX)

٢٣



(XXX)

٢٤ ويتم بعد ذلك اختيارياً:

٢٥ تحويل أحد مركبات الصيغة (I) إلى مركب آخر في الصيغة (I).