



المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia



الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

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

اس تي . جود شيلدرينز ريسيرش هوسبيتال، انك
St. Jude Children's Research Hospital, Inc.

بتاريخ : 1444/06/16 هـ

الموافق : 2023/01/09 م

براءة اختراع رقم : SA 11945

عن الاختراع المسمى :

معدلات صغيرة الجزيء لإلزامات بالتوتينات كيناز

SMALL MOLECULE MODULATORS OF PANTOTHENATE KINASES

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

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم



[45] تاريخ المنح: 1444/06/16 هـ
الموافق: 2023/01/09 م

براءة اختراع [12]

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية
[11] رقم البراءة: SA 11945 B1

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2017/039037	[21] رقم الطلب: 518400696
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2017/06/23 م	[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1440/04/12 هـ
[87] رقم النشر الدولي: WO/2017/223474	الموافق: 2018/12/19 م
تاريخ النشر الدولي: 2017/12/28 م	[30] بيانات الأسبقية:
[51] التصنيف الدولي (IPC):	US 62/354,012 2016/06/23 م
A01N 043/004, C07D 513/004	[72] اسم المخترع: شارما لاليت كومار ، لى ريتشارد اى ،
C07H 019/006	روك كارليس او ، جاكوسكى سوزان ، يون مى كيونج ،
[56] المراجع:	سوبرامانين شيترا ، ليو جيويبا
US 2003114517, WO 2004058754	[73] مالك البراءة: اس تي . جود شيلدرينز ريسيرش
US 2014275095, US 8975398	هوسبيتال، انك
TAFESSE L ET AL, "Synthesis and evaluation of pyridazinylpiperazines as vanilloid receptor 1 antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, (20041115), vol. 14, no. 22, doi:10.1016/J.BMCL.2004.09.010, ISSN 0960-894X, pages 5513 - 5519, XP004598585 [X] 1,2,10-12 * page 5515; table 1; compounds a-e, 1, 8 * [A] 3-9,13-20	عنسستوانسه: 262 داني توماس بليس ، ميمفيس ،
	تينيسى 38105 ، الولايات المتحدة الامريكية
	جنسيتها: امريكية
	[74] الوكيل: شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة

الفاحص: هند مصلح المطيري

[54] اسم الاختراع: معدّلات صغيرة الجزيء لإنزيمات

باتتوثينات كيناز

SMALL MOLECULE MODULATORS OF PANTOTHENATE KINASES

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات كيميائية

تعديل نشاط باتتوثينات كيناز pantothenate kinase

metabolic (Pank) لعلاج اضطرابات التأيض

disorders (مثل مرض السكر diabetes mellitus

النوع II)، اضطرابات عصبية neurologic disorders

(مثل التنكس العصبي neurodegeneration المرتبط

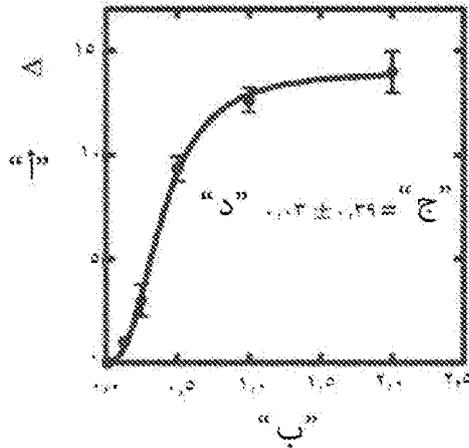
بانتوثينات كيناز)، تركيبات صيدلية تحتوي على تلك

المركبات، واستخدامها في العلاج. تم تقديم هذا

الملخص كأداة فحص لأغراض البحث في المجال ذي

الصلة ولا يقصد منه حصر الاختراع الحالي. الشكل (1)

عدد عناصر الحماية (20)، عدد الأشكال (7)



معدّلات صغيرة الجزيء لإنزيماات بانتوثينات كيناز

SMALL MOLECULE MODULATORS OF PANTOTHENATE KINASES

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يقوم بانتوثينات كيناز (PanK) Pantothenate Kinase (بانتوثينات كيناز، EC 2.7.1.33) بتحفيز التحويل الحيوي الكيميائي biochemical conversion لبانتوثينات pantothenate (فيتامين B5) إلى فوسفو بانتوثينات phosphopantothenate وبالتالي بدء التخليق الحيوي biosynthesis للإنزيم المشترك A A coenzyme (CoA). في أكثر الكائنات الحية تنظم أنشطة إنزيماات enzymes 5 لبانتوثينات كيناز التركيز بين الخلوي intracellular concentration للإنزيم المشترك A (Leonardi et al. (2005) Prog. Lipid Res. 44: 125-153; Jackowski and Rock (1981) J. Bacteriol. 148: 926-932; Zano et al. (2015) Mol. Genet. Metab. 116:281-288). يعد الإنزيم المشترك A عامل مشترك أساسي يعمل كمادة حاملة carrier لركيزة substrate حمض كربوكسيلي carboxylic acid في مسارات تأيض metabolic pathways تخليقية وأكسидية oxidative متنوعة، مثل دورة الحمض 10 تراي كربوكسيلي tricarboxylic acid، التخليق الحيوي ستيروول sterol، التخليق الحيوي للهيم heme، تخليق شحم معقد complex lipid وحمض دهني fatty acid والتأيض metabolism، وتعديل تخلق متوالي epigenetic modification لكروماتين chromatin. تم تعريف أربع صور متماثلة لبانتوثينات كيناز نشطة متصلة بشكل كبير في الثدييات: بانتوثينات كيناز 1 ألفا 1 Pantothenate Kinase 1 alpha (PanK1α)، بانتوثينات كيناز 1 بيتا 1 Pantothenate Kinase 1 beta (PanK1β)، بانتوثينات كيناز 2 2 Pantothenate Kinase 2 (PanK2)، وبانتوثينات كيناز 3 3 Pantothenate Kinase 3 (PanK3)، وتم ترميزها بواسطة ثلاث جينات genes (-345; Zhou et al. (2001) Nat. Genet. 28: 32594-32601; Rock et al. (2002) Gene 291: 349; Zhang et al. (2005) J. Biol. Chem. 280: 35-43). تقوم مركبات بانتوثينات كيناز بتنظيم الإنزيم المشترك A الخلوي من خلال تثبيط التغذية الرجعية feedback inhibition لنشاط الإنزيم بواسطة الإنزيم المشترك A أو الإنزيم المشترك A ثيو 20 إسترات thioesters وتناظر كل صورة مماثلة التثبيط باستخدام حساسية مختلفة (Leonardi et al. (2005) Prog. Lipid Res. 44: 125-153). تختلف نماذج التعبير الوراثي للصورة المتماثلة لبانتوثينات كيناز بين أنواع الخلية، والأنسجة والأعضاء المفردة ويحدد التوافر النسبي لواحدة أو أكثر من الصور

المتماثلة مستويات الإنزيم المشترك A الخاصة (Dansie et al. (2014) Biochem. Soc. Trans.)
.(42:1033-1036)

تؤدي الطفرات في جين بانتوثينات كيناز 2 البشري إلى اضطراب عصبي نادر ويهدد الحياة معروف
باسم التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز Pantothenate Kinase-associated

5 Zhou et al. (2001) Nat. Genet. 28: 345-349; Johnson et al.) (PKAN) neurodegeneration
(2004) Ann. N. Y. Acad. Sci. 1012: 282-298; Kotzbauer et al. (2005) J. Neurosci. 25:
neurodegeneration المرتبط ببانتوثينات كيناز عبارة عن اضطراب (689-698). التنكس العصبي

مرتد صبغي جسدي autosomal recessive disorder موروث يؤدي إلى خلل التوتر المترقي
progressive dystonia، الرتة dysarthria، الباركنسونية parkinsonism، واعتلال الشبكية الصباغي

10 pigmentary retinopathy. يتطور التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز التقليدي في أول 10
سنوات من العمر، بدءًا من العمر 3 تقريبًا؛ ويواجه المرضى خطر الموت المبكر. يتم التعبير عن

جين بانتوثينات كيناز 2 وراثيًا بصورة كبيرة في أنسجة عصبية neuronal tissues بشرية وتؤدي
العديد من تلك الطفرات المرتبطة بالتنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز إلى تعبير وراثي عن

بروتين protein expression بانتوثينات كيناز 2 مشذب أو متوقف النشاط، أو نشاط منخفض بصورة
كبيرة (Zhang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:107-114). من المتوقع أن تؤدي طفرات بانتوثينات

15 كيناز 2 إلى مستويات الإنزيم المشترك A أقل بصورة كبيرة، وبذلك تقليل التأيض العصبوني
neuronal metabolism والوظائف في مرضى التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز. تفقر

الأدوات إلى بحث العلاقة (العلاقات) بين مستويات الإنزيم المشترك A والتنكس العصبي. يمكن أن
يعوض تنشيط بروتينات بانتوثينات كيناز 1 (PanK1) أو بانتوثينات كيناز

20 3 التي تم التعبير عنها وراثيًا أيضًا في الأنسجة العصبية (Leonardi et al. (2007) FEBS Lett.)
581:4639-4644) عن الخفض في نشاط بانتوثينات كيناز 2 لأن التكرار الوظيفي بين الصور

المتماثلة يتضح في نماذج فأر بانتوثينات كيناز $^{-1}$ و بانتوثينات كيناز $^{-2}$ (Leonardi et al.)
.(2010)

يقل حصر الإمداد بالإنزيم المشترك A بواسطة الحذف الجيني genetic deletion لبانتوثينات كيناز
1 في الفئران من حدة زيادة الإنزيم المشترك A الكبدي hepatic استجابةً للصيام. ويقل ذلك بدوره

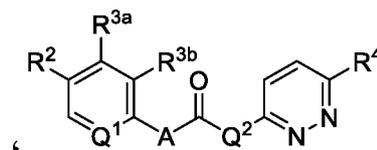
من أكسدة oxidation الحمض الدهني وإنتاج جلوكوز glucose بواسطة الكبد مما يؤدي إلى نقص

- سكر الدم hypoglycemia في حالة الصيام (Leonardi et al. (2010) PloS one 5: e11107). يعد نقص سكر الدم والخفض الواضح في الحمض الدهني وأكسدة كيتون ketone هي الأسباب الرئيسية للموت المبكر في فئران بانتوثينات كيناز 1⁻ بانتوثينات كيناز 2⁻ والتي يتم فيها حذف كلا الجينات (Garcia et al. (2012) PLoS one 7: e40871). يعد فأر لديه نقص في ob/ob لبتين leptin هو نموذج لمرض السكر النوع II المرتبط بالسمنة obesity ويؤدي الإنزيم المشترك A كبدي عالٍ بصورة غير طبيعية (Leonardi et al. (2014) Diabetologia 57: 1466-1475). بالتوافق مع الارتباط بين مستويات الإنزيم المشترك A الكبدية وتجانس استقرار الجلوكوز glucose homeostasis، ويقلل حذف بانتوثينات كيناز I في فئران ob/ob من الإنزيم المشترك A الكبدي ويؤدي إلى تسوية فرط سكر الدم بمرض السكر diabetic hyperglycemia وفرط إنسولين الدم hyperinsulinemia ذي الصلة المميز لهذه السلالة (Leonardi et al. (2014) Diabetologia 57: 1466-1475). تدل دراسة ربط متعلقة بالجينوم genome (Sabatti et al. (2009) Nature Genet. 41: 35-46) على ترابط واضح بين متغيرات جين بانتوثينات كيناز I ومستويات الإنسولين insulin في البشر، مما يدعم مفهوم أنه قد تكون مثبطات inhibitors بانتوثينات كيناز علاجات مفيدة لمرض السكري diabetes. باعتبارها معًا، توضح تلك البيانات تأثير إبدال المستوى داخل الخلايا intracellular للإنزيم المشترك A على التأييض الأكسيدي oxidative metabolism وتجانس استقرار الجلوكوز.
- 15
- تقودنا ارتباطات بانتوثينات كيناز بأمراض مثل التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز ومرض السكر لتعريف وتطوير منشطات activators ومثبطات بانتوثينات كيناز يمكنها تعديل مستويات الإنزيم المشترك A وتقييم جدوى تلك المركبات كعلاجات في تلك الأمراض. ولقد كشفنا مؤخرًا عن جهود الفحص عالية النتائج المبدئية الخاصة بنا نحو هذا الهدف (Sharma et al. (2015) J. Med. Chem. 58: 1563-1568). حدد إعادة فحصنا التالي، والتتقيح الحذر للنواتج والجهود الكيميائية الطبية أنواع كيميائية chemotypes جديدة يمكنها تعديل نشاط بانتوثينات كيناز.
- 20
- رغم الترابط الموثق لبانتوثينات كيناز مع أمراض مثل التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز ومرض السكر، لا تكون جدوى مضادات antagonists بانتوثينات كيناز التي يمكنها تعديل مستويات الإنزيم المشترك A كعلاجات مرض أكيدة. على ذلك، تظل هناك حاجة إلى معدلات قوية لبانتوثينات كيناز لبحث دور الإنزيم المشترك A في المرض. يصف الكشف التالي مجموعة من تلك المركبات، إلى جانب طرق تحضيرها واستخدامها.
- 25

الوصف العام للاختراع

وفقاً لغرض (أغراض) الاختراع، كما تم تجسيدها ووصفها بصورة كبيرة هنا، يتعلق الاختراع، في أحد الجوانب بتركيبات وطرق للاستخدام في منع وعلاج اضطرابات مرتبطة بنشاط بانتوثينات كيناز مثل، على سبيل المثال، التنكس العصبي المرتبط بپانتوثينات كيناز ومرض السكر.

5 يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



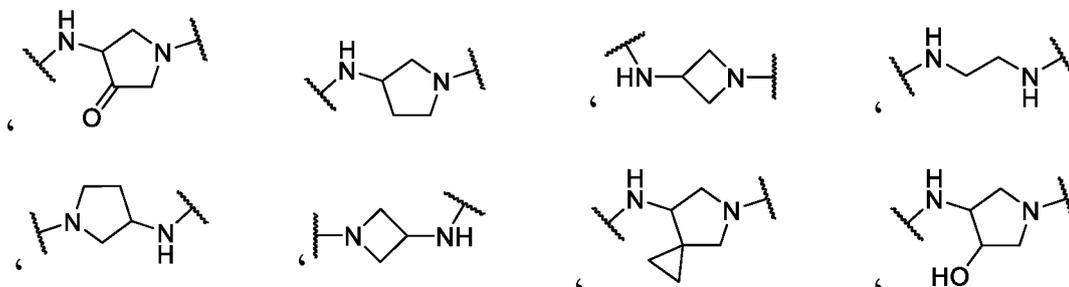
حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي CH؛ وحيث يتم اختيار R² من -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8، C1-C8 acyclic alkyl حلقي ألكيل غير حلقي C1-C8، C1-C8 acyclic alkenyl غير حلقي C1-C8، C1-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8، C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8، C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل C1-C8، C1-C8 alkoxyhaloalkyl،

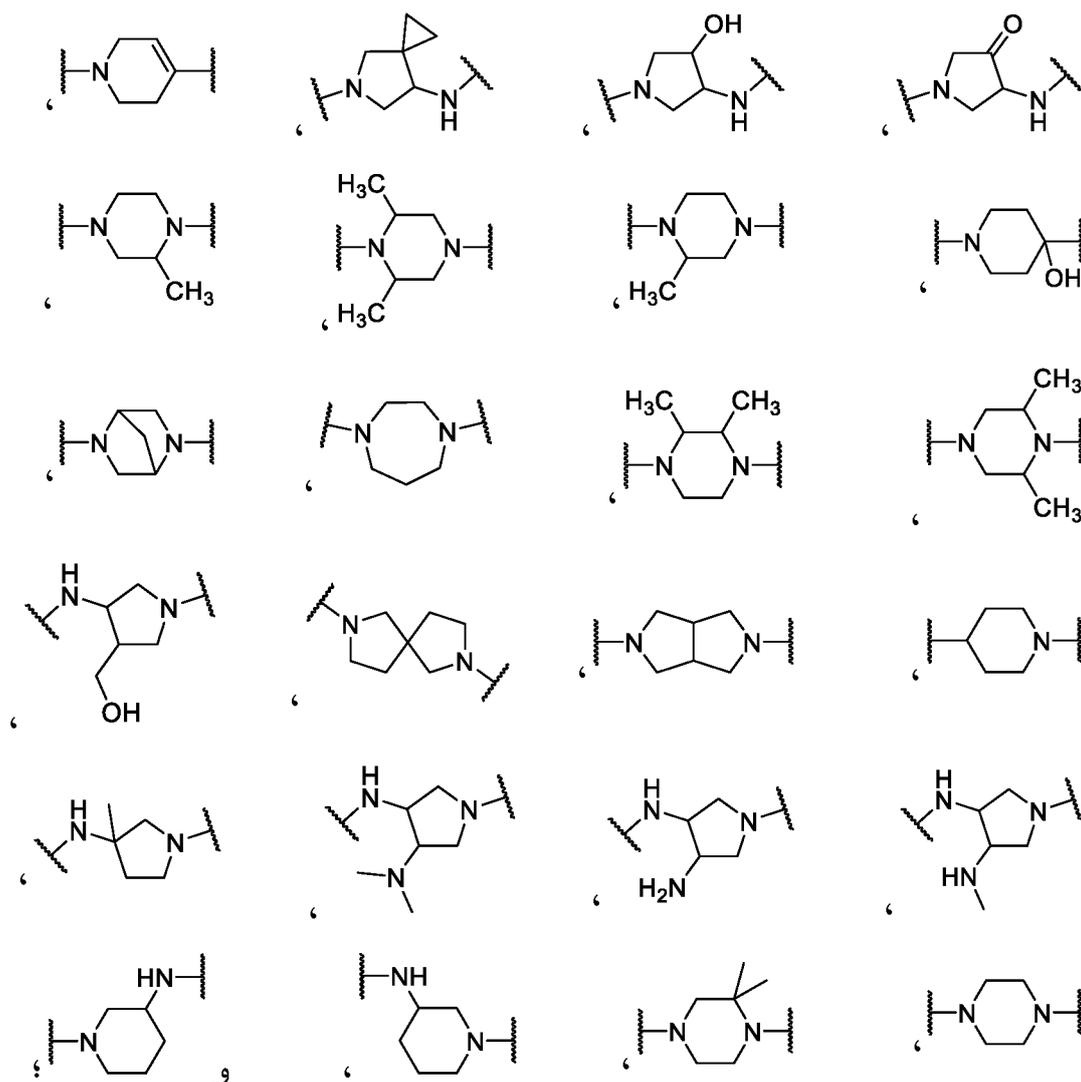
10 سايكلو بروبييل، سايكلو بروبيل، سايكلو بيوتيل، cyclobutyl، وأوكسيتين، oxetene، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل C1-C4، وC1-C4 ألكوكسي C1-C4؛

أو حيث تكون Q¹ عبارة عن N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، halogen، -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، وC1-C4 ألكوكسي؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:

15

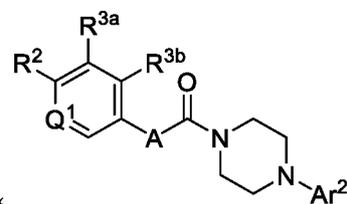
8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، وC1-C4 ألكوكسي؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:





يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين hydrogen، هالوجين، -OH، C1-C4 ألكوكسي، و C1-C4 ألكيل؛ وحيث يتم اختيار R⁴ من الهيدروجين، هالوجين، -CN، -SO₂NH₂، SO₂CH₃، NO₂، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

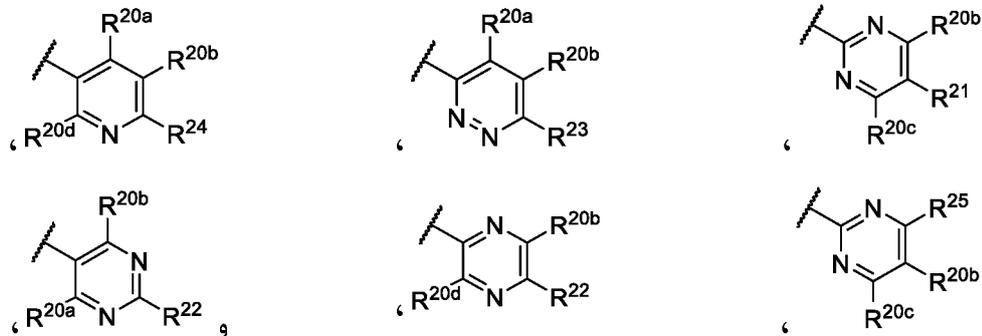


5

حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃) و CH(OH)؛ حيث يتم اختيار Q¹ من N و CH؛ حيث يتم اختيار R² من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو (C1-C8)(C1-C8)

(C8) dialkylamino، وسايكلو بروبييل؛ يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي؛ حيث Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم

اختيارها من:



حيث يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين،

CN⁻، NO₂⁻، NH₂⁻، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 5

C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو،

(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو (C1-C4)(C1-C4) dialkylamino، وسايكلو بروبييل؛ حيث يتم

اختيار R^{21} ، إن وجدت، من CN⁻، NO₂⁻، SO₂NH₂، SO₂CH₃، SO₂CF₃، و Cy¹؛ حيث يتم

اختيار Cy¹، إن وجدت، من حلقة، حلقة غير متجانسة heterocycle، أريل aryl، وأريل غير متجانس

heteroaryl وبها استبدال بـ 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، 10

NO₂⁻، CN⁻، OH⁻، SH⁻، NH₂⁻، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو

ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو C1-C4 alkylamino، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل

أمينو؛ حيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من CN⁻، هالوجين، NO₂⁻، SO₂NH₂، SO₂CH₃،

و SO₂CF₃؛ حيث يتم اختيار R^{23} ، إن وجدت، من CN⁻، NO₂⁻، SO₂NH₂، SO₂CH₃، SO₂CF₃،

15 سايكلو هكسيل cyclohexyl، و و

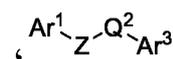
؛ حيث يتم اختيار R^{24} ، إن وجدت، من CN⁻، هالوجين، NO₂⁻، SO₂NH₂، SO₂CH₃،

و SO₂CF₃، شرط أنه إذا كانت A هي NH أو N(CH₃) فإن R^{24} لا تكون عبارة عن NO₂⁻؛ وحيث

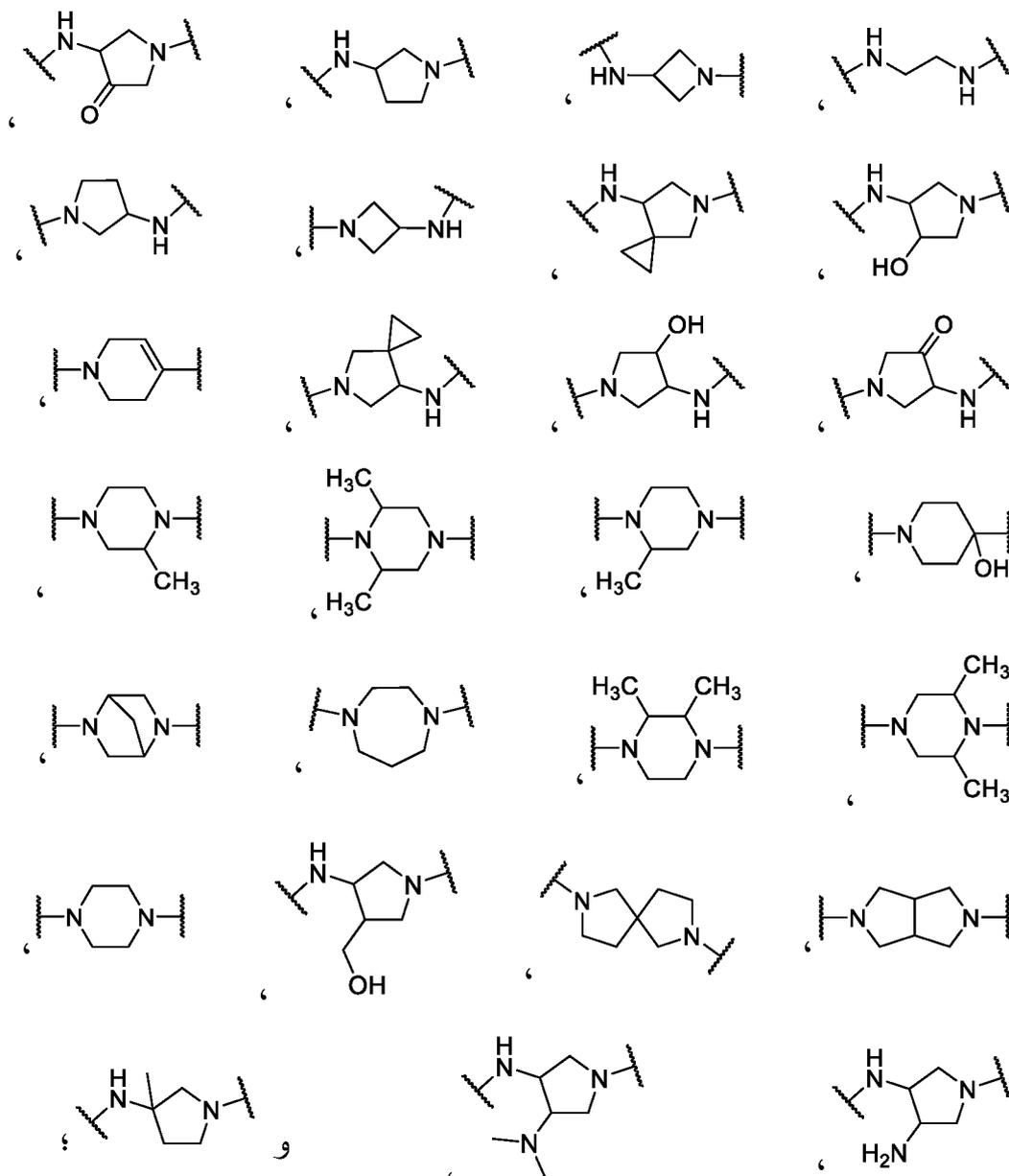
يتم اختيار R^{25} ، إن وجدت، من CN⁻، NO₂⁻، SO₂NH₂، SO₂CH₃، و SO₂CF₃؛ أو ملح مقبول

صيدليًا منها.

20 كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

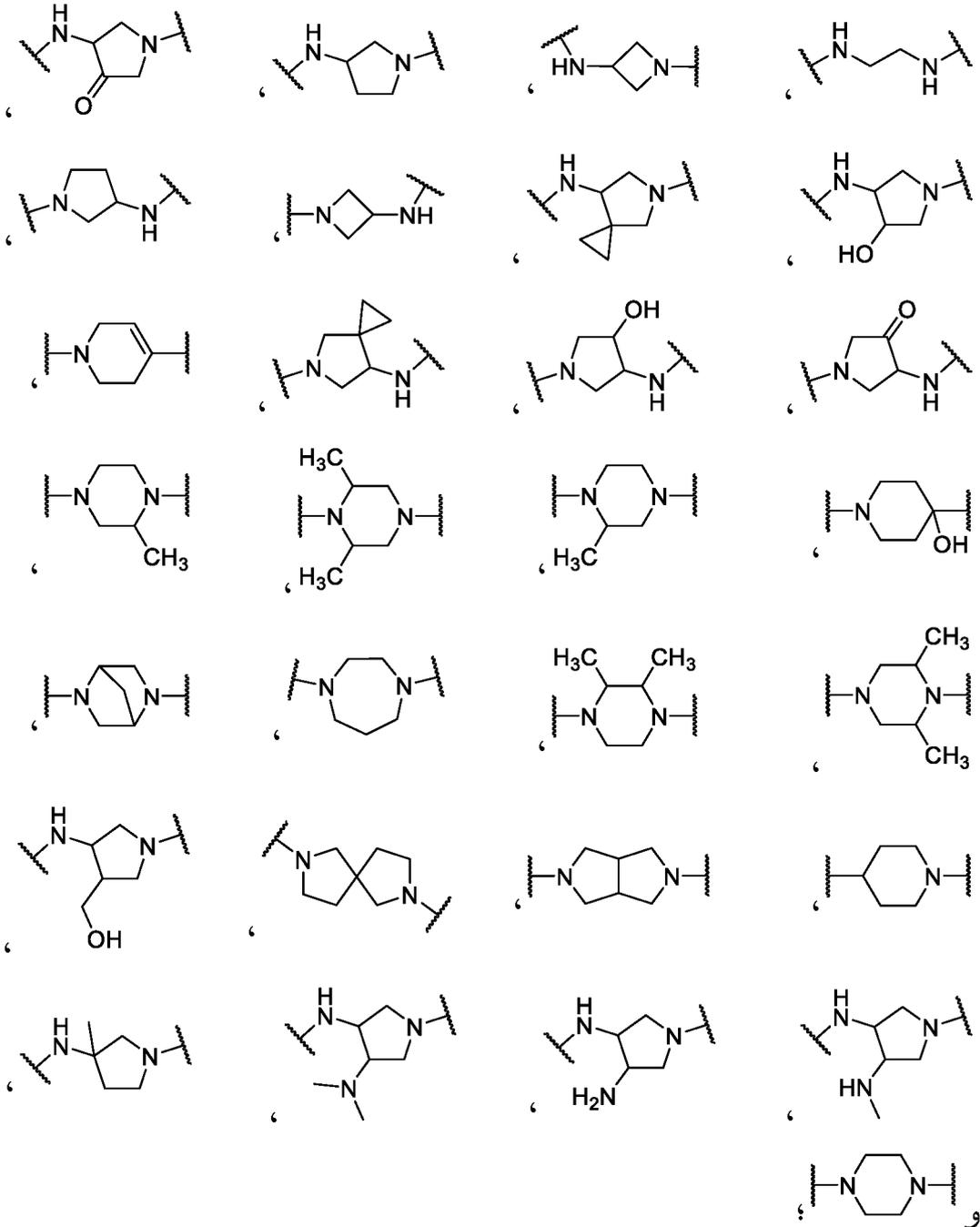


حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



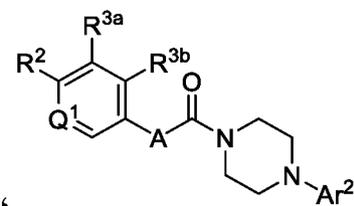
حيث يتم اختيار Z من CH_2SO_2 ، CO ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ ، حيث يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس و SO_2 ، $NHCO$ ، $N(CH_3)CO$ ، و $CH(OH)CO$ ؛ وبه استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكنيل غير حلقي، $C1-C8$ هيدروكسي ألكيل، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $C1-C8$ ألكوكسي، $C1-C8$ مونو هالو

حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي CH؛
 وحيث يتم اختيار R² من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو
 ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل، أو حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂،
 NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير
 5 حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو
 بروبييل؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكوكسي، و $C1-C4$ ألكيل؛ وحيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، هالوجين، CN ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و NO_2 ، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

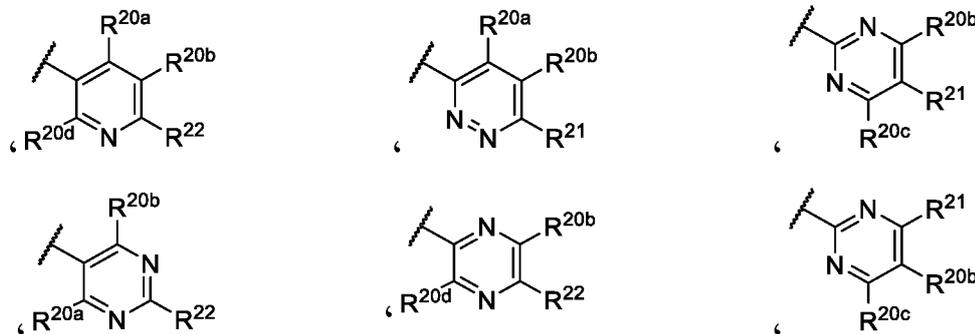


5

حيث يتم اختيار A من O، CO، CH_2 ، CF_2 ، NH، $N(CH_3)$ و $CH(OH)$ ؛ حيث يتم اختيار Q^1 من N و CH ؛ حيث يتم اختيار R^2 من $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$

$C4$ ألكوكسي؛ حيث Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

10

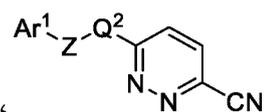


حيث يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، CN ، NO_2 ، $C1-C4$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C4$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ حيث يتم اختيار R^{21} ، إن وجدت، من CN ، NO_2 ، SO_2CF_3 ، SO_2CH_3 ، SO_2NH_2 ، و Cy^1 ؛ وحيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من CN، هالوجين،

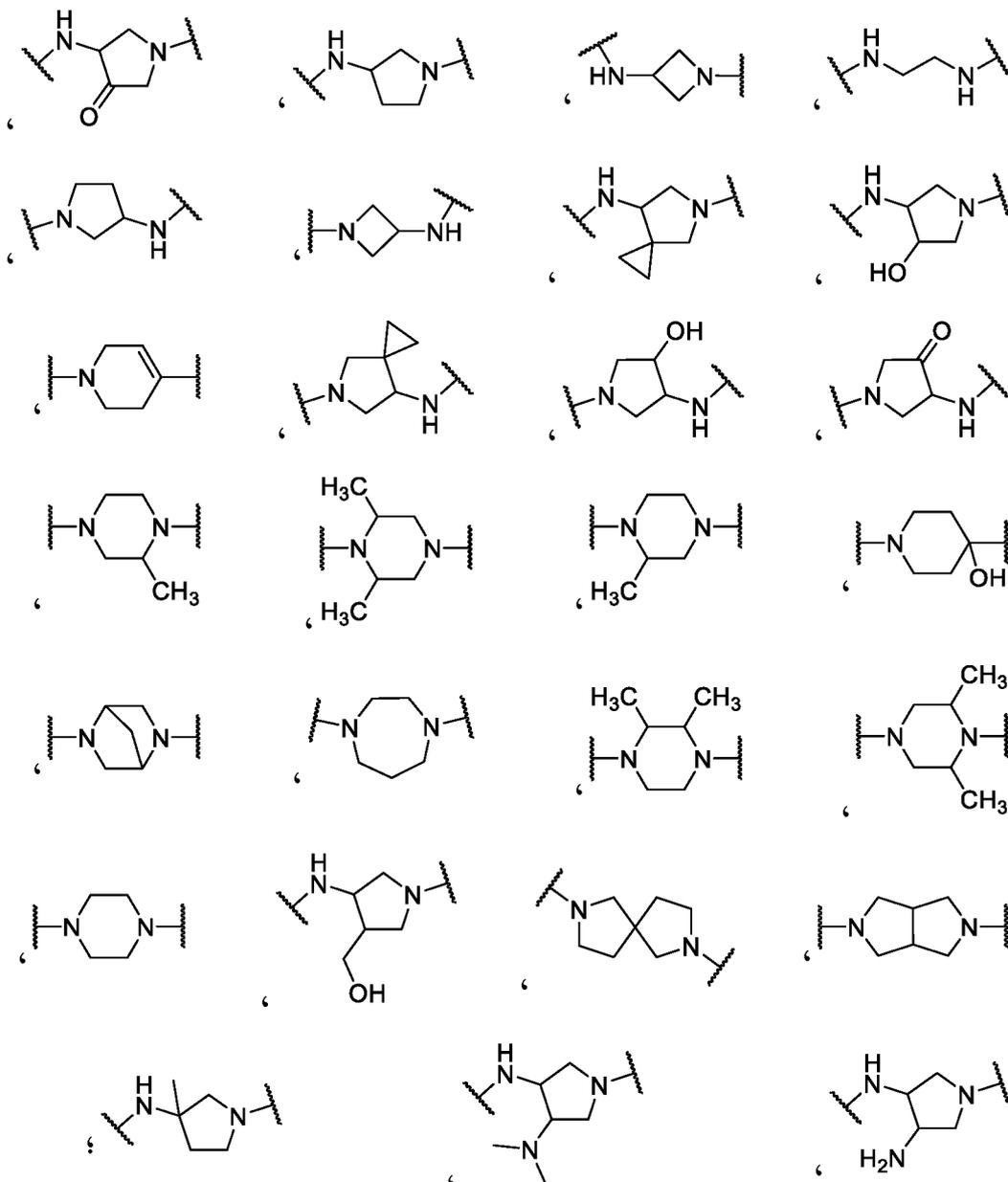
15

NO_2 ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



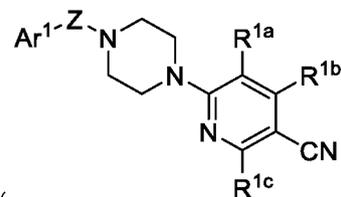
حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



حيث يتم اختيار Z من CH_2SO_2 ، CO ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ ، $CH(OH)CO$ ، $NHCO$ ، SO_2 ، SH ، OH ، CN ، NO_2 ، من هالوجين، C_1-C_8 هيدروكسي ألكيل، C_1-C_8 ألكيل غير حلقي، C_1-C_8 ألكيل غير حلقي، NH_2

مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، -CO(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

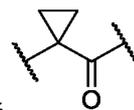


5

حيث تم اختيار كل من R^{1a}، R^{1b}، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، NO₂، CN، OH، SH، NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو؛ وحيث يتم اختيار Z من COCH₂، O(C=O)، CF₂CO، و CH(OH)CO؛ وحيث يتم اختيار Ar¹ من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، NO₂، CN، OH،

10

SH، NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكينيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي (C1-C8 acyclic alkylamino، C1-C8) (C1-C8) داي ألكيل أمينو، -CO(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل، أو حيث يتم



اختيار Z من CO، NHCS، و NHCO، COCH₂، CH₂CO، و Ar¹ حيث يتم اختيار

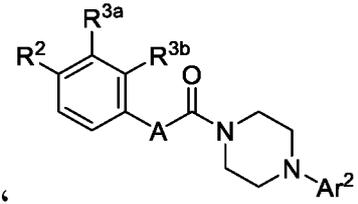
15

من فيورانيل furanyl، 3- أيزو بروبييل أيزوكسازول 3-isopropylisoxazole، 6- أيزو بروبييل بيريدين 5-isopropylpyridin-2-yl، 3- أيزو بروبييل بيريدين 6-isopropylpyridin-3-yl، 5- تيترا بيوتيل بيريدين 5-tertbutylpyridin-2-yl، 5- برومو بيريدين 5-bromopyridin-2-yl، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين 5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl، 3- بيريدينيل 3-pyridinyl، 4- بيريدينيل 4-pyridinyl، وبيريميدينيل pyrimidinyl، وبها

20

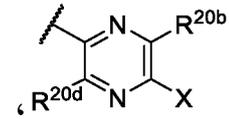
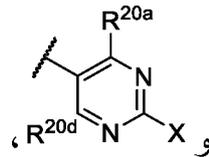
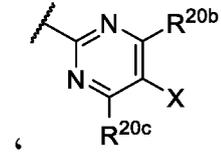
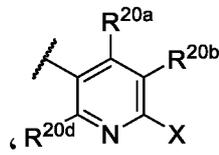
استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، NO₂، CN، OH، SH، NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

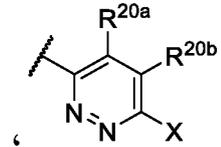


حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، و CH(OH)؛ حيث يتم اختيار R² من أيزو بروبييل isopropyl وسايكلو بروبييل؛ حيث Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها

من: 5

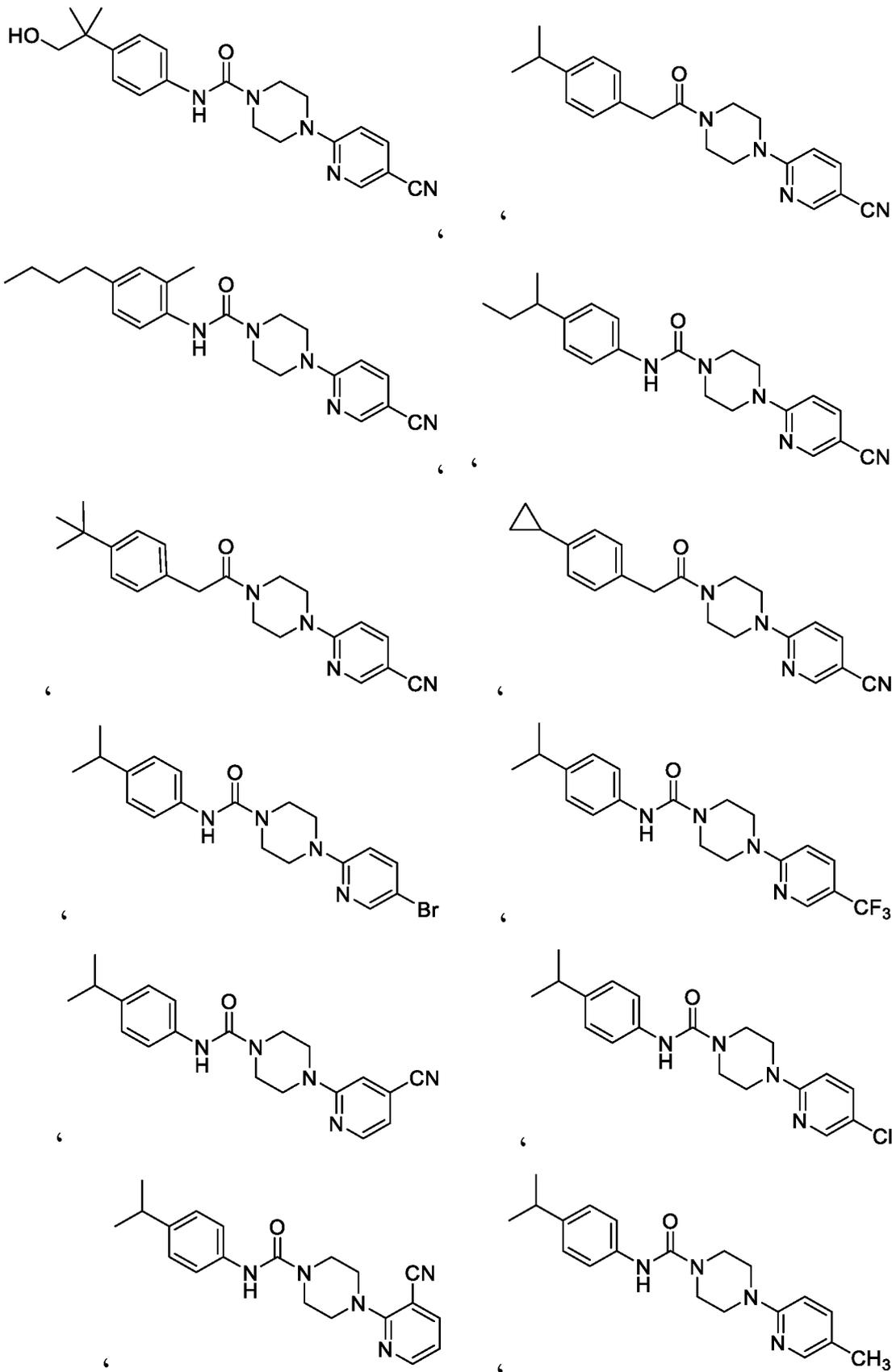


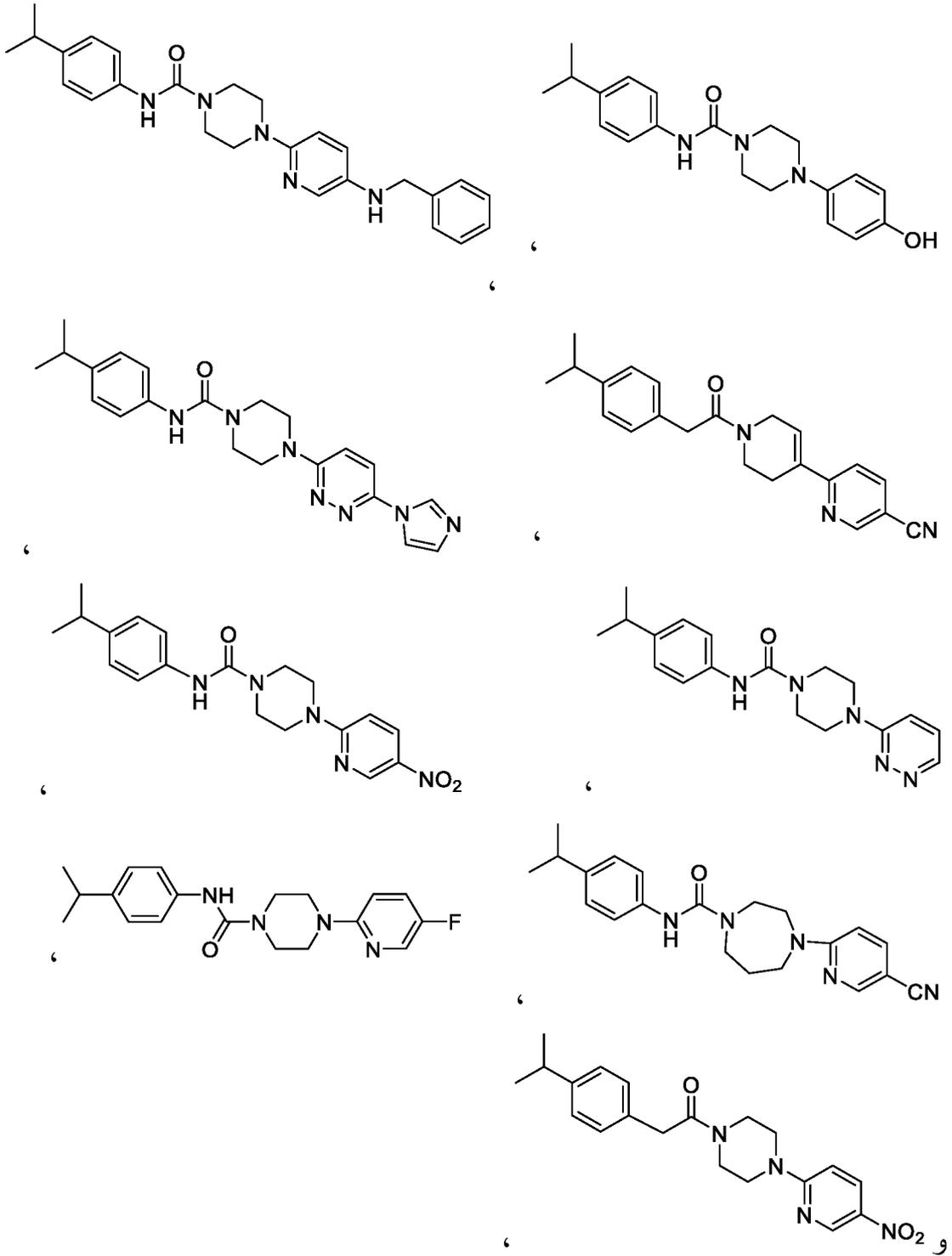
حيث X هي هالوجين؛ وحيث يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين، -CN، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ أحيث يتم اختيار A من O، CO، CH(OH)، و CF₂، CH₂ 10



أو ملح منه مقبول صيدليًا.

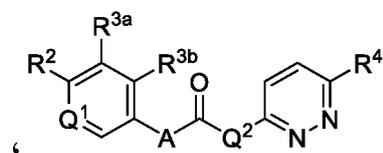
كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات تم اختيارها من:



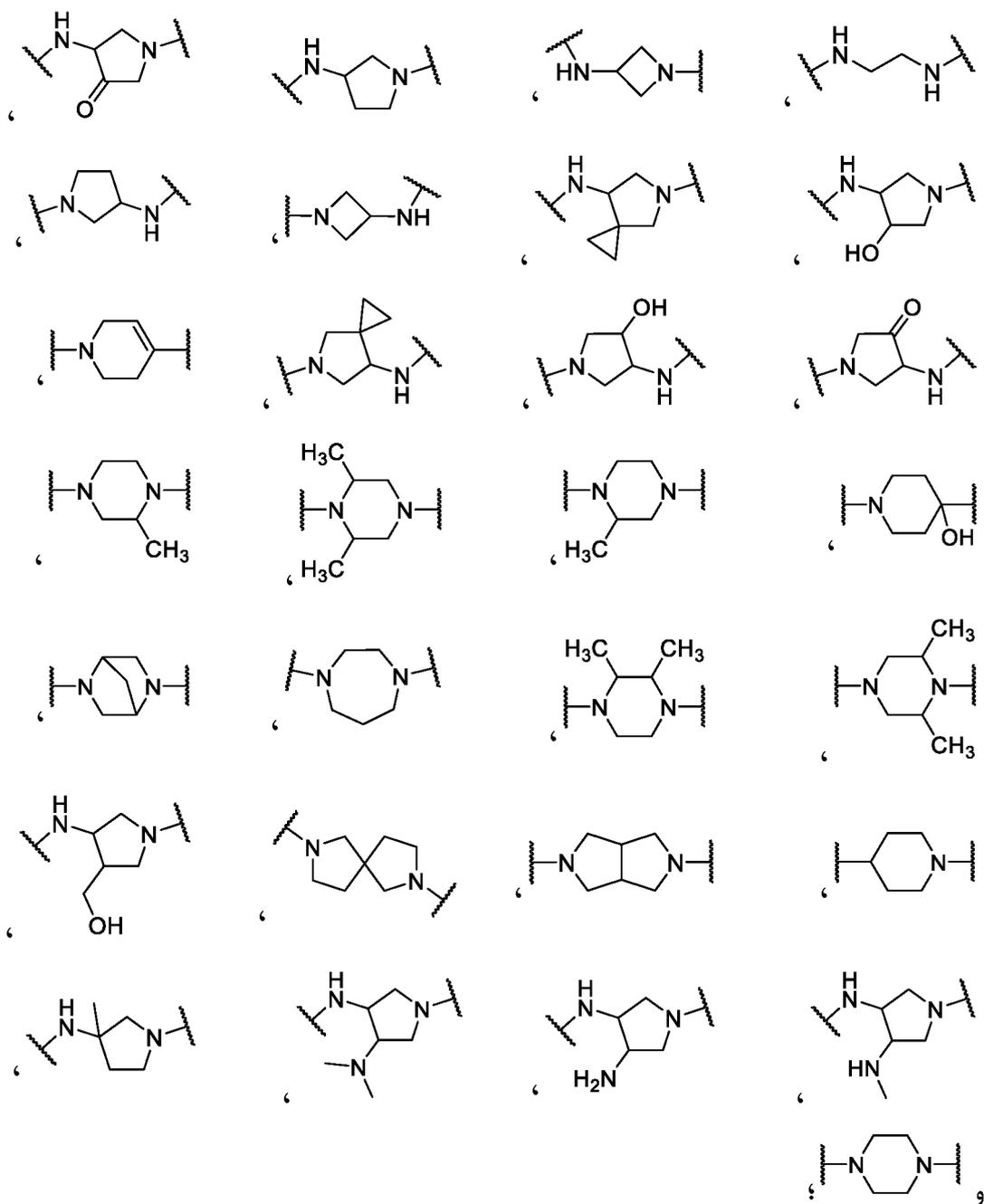


أو ملح منه مقبول صيدلانيًا.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

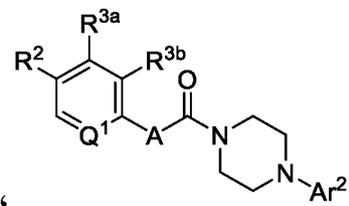


حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي CH؛
 وحيث يتم اختيار R² من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو
 ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل، أو حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂،
 NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير
 5 حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو
 بروبييل؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكوكسي و $C1-C4$ ألكيل؛ وحيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، هالوجين، $-CN$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و NO_2 ، أو ملح منه مقبول صيدلياً.

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

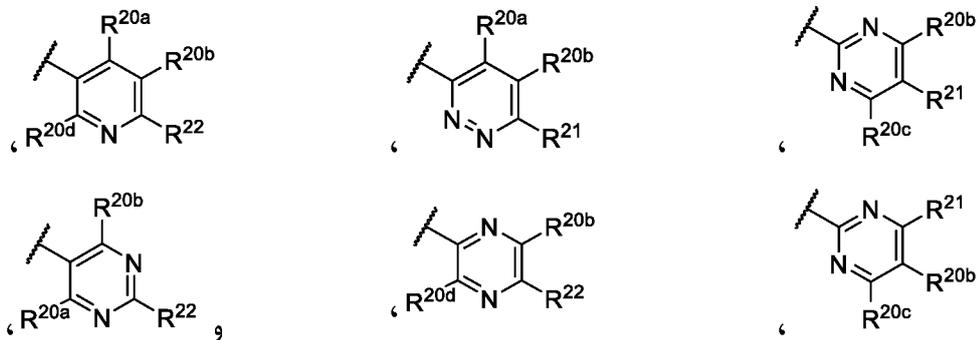


5

حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃) و CH(OH)؛ حيث يتم اختيار Q¹ من N و CH؛ حيث يتم اختيار R² من $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، و-

$C4$ ألكوكسي؛ حيث Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

10



حيث يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C4$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، $C1-C4$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ حيث يتم اختيار R^{21} ، إن وجدت، من $-CN$ ، -

NO_2 ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و Cy^1 ؛ حيث يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من حلقة، حلقة غير متجانسة، أريل، وأريل غير متجانس وبها استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، NO_2 ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$

15

داي ألكيل أمينو؛ وحيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

كما تم الكشف عن طرق تحضير مركب تم الكشف عنه.

كما تم الكشف عن تركيبات صيدلية تشتمل على مركب واحد على الأقل تم الكشف عنه.

5 كما تم الكشف عن طرق تعديل نشاط بانتوثينات كيناز في خلية واحدة على الأقل، وتشتمل الطريقة

على خطوة تلامس خلية واحدة على الأقل مع كمية فعّالة من مركب واحد على الأقل تم الكشف

عنه، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

كما تم الكشف عن طرق علاج اضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز لدى خاضع للعلاج، وتشتمل

الطريقة على إعطاء الخاضع للعلاج كمية فعّالة من مركب واحد على الأقل تم الكشف عنه، أو ملح

10 منه مقبول صيدليًا.

كما تم الكشف عن طريقة تعديل مستويات الإنزيم المشترك A في خلايا باستخدام كمية فعّالة من

مركب واحد على الأقل تم الكشف عنه، أو ملح منه مقبول صيدليًا أو في توليفة مع بانتوثينات

ومشتقات منه.

بينما من الممكن وصف جوانب الاختراع الحالي وطلب حمايتها في فئة معمول بها محددة، مثل الفئة

15 المعمول بها في النظام، غير أن ذلك للملائمة فقط ويتفهم صاحب المهارة في المجال أنه يمكن

وصف كل جانب من جوانب الاختراع الحالي وطلب حمايتها في أي فئة معمول بها. ما لم يتقرر

خلاف ذلك صراحة، لا يقصد بأي حال أنه يمكن اعتبار أي طريقة أو جانب موضحين هنا على

أنهما يتطلبا إجراء الخطوات بترتيب محدد. بالتالي، عندما لا يقر عنصر حماية تحديدًا في عناصر

الحماية أو المواصفات أن الخطوات تقتصر على ترتيب محدد، فإنه لا يقصد بأي حال التلميح

20 لترتيب ما، في أي جانب. وينطبق ذلك على أي أساس غير صريح محتمل للتفسير، ويتضمن أمور

منطقية تتعلق بترتيب الخطوات أو سير العمل، المعنى الواضح المشتق من التنظيم النحوي أو

التنقيط، أو عدد أو نوع الجوانب التي تم وصفها في المواصفات.

شرح مختصر للرسومات

شكل 1 يوضح فحص تحول حراري يوضح تثبيت hPanK3 بواسطة المركب 6-4-2-4-4-

25 أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) بيبيرازين-1-يل) بيبيرازين-3- كاربونيتريل 6-4-2-4-4-

isopropylphenyl)acetyl)piperazin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile في وجود 2 مللي مولار من أدينوسين تراي فوسفات Mg^{2+} / (ATP) adenosine tri-phosphate.

شكل 2 يوضح رسم بياني يشرح تثبيط نشاط كيناز hPanK3 بواسطة المركب 6-4) -2) -4) أيزو بروبيل فينيل (أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل.

5 الأشكال 3-3 أ3-3 ج توضح فحص تحول حراري خلوي (CETSA) cellular Thermal Shift Assay.

شكل 4 يوضح رسم بياني يشرح التخليق الحيوي لإنزيم مشترك A خلوي A cellular coenzyme A (CoA).

شكل 5 يوضح رسم بياني لتثبيط نشاط PanK الكبدي hepatic PanK activity.

الأشكال 6-6 أ6-6 و توضح رسوم بيانية تمثيلية لتحفيز نشاط PanK في الكبد والمخ.

10 شكل 7 يوضح رسم بياني تمثيلي لقياسات جلوكوز الدم blood glucose في فئران ob/ob ذكور بالغين مصابين بمرض السكر (معروفين أيضًا باسم فئران Lep-/-) يتناولون وجبة غذائية بها نقص في بانتوثينات pantothenate-deficient chow.

الوصف التفصيلي:

توضح الأشكال المصاحبة، المتضمنة في والتي تشكل جزءًا من هذه الموصفات، عدة جوانب

15 وتستخدم مع الوصف لشرح مبادئ الاختراع.

يوضح الشكل 1 تجربة إزاحة حرارية توضح تثبيط بانتوثينات كيناز 3 البشري بواسطة المركب 6-

4) -2) -4) أيزو بروبيل فينيل (أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل في وجود 2

مللي مولار أدينوسين تراي فوسفات / Mg^{2+} . توضح البيانات التفاعل بين البروتين المنقى purified

protein والمركب الذي يزيد من مقاومة البروتين protein إلى التحويل عن الصفات الطبيعية حراريًا

20 .thermal denaturation

يوضح الشكل 2 رسم بياني يوضح تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز 3 البشري بواسطة المركب

6-4) -2) -4) أيزو بروبيل فينيل (أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل. توضح

البيانات أن المركب يثبط فسفرة بانتوثينات بطريقة تعتمد على التركيز في تجارب تُجرى باستخدام بروتين بانتوثينات كيناز 3 البشري المنقى.

يوضح الشكل 3-أ3 تجربة إزاحة حرارية خلوية (cellular Thermal Shift Assay (CETSA): (أ) لطفة وسترن Western blot لبانتوثينات كيناز 3 البشري خلوي توضح الكمية المتبقية من بروتين بانتوثينات كيناز 3 البشري القابل للذوبان كدالة على درجة الحرارة في وجود وغياب العلاج لمدة 24 ساعة باستخدام المركب 6-4-2-4 (أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل، (ب) منحنى صهر melt curve تجربة إزاحة حرارية خلوية لبانتوثينات كيناز 3 البشري باستخدام المركب 6-4-2-4 (أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل؛ (ج) مساحة الاستجابة للجرعة متساوية الحرارة Iso-thermal dose- response fingerprint (ITDRFCETSA) عند 62 درجة مئوية لبانتوثينات كيناز 3 البشري في وجود تركيزات متزايدة من المركب 6-4-2-4 (أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل. توضح تلك البيانات معًا أن المركب يتفاعل مع ويرتبط لبانتوثينات كيناز 3 البشري داخل الخلايا cells الثديية المستزرعة لتثبيت البروتين، مما يجعل البروتين مقاوم للتحويل عن الصفات الطبيعية حراريًا.

يوضح الشكل 4 رسم بياني يوضح التخليق الحيوي للإنزيم المشترك الخلوي A. تم تحديد مقدار الإنزيم المشترك A في خلايا ثديية مستزرعة وتوضح البيانات أن المركب 6-4-2-4 (أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) ببيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل يعدّل نشاط بانتوثينات كيناز الخلوي والتخليق الحيوي للإنزيم المشترك A في وجود إكمال بانتوثينات بطريقة تعتمد على التركيز.

عند أقل تركيز لبانتوثينات، يثبط المركب تكوين الإنزيم المشترك A الخلوي من بانتوثينات، وعند تركيزات أعلى، ينبه المركب تامين بانتوثينات إلى الإنزيم المشترك A.

يوضح الشكل 5 رسم بياني لتثبيط نشاط بانتوثينات كيناز الكبدية. تم تحديد مستويات الإنزيم المشترك A الكبدية في فئران C57B16 تم إعطاؤها أنظمة غذائية بها نقص في بانتوثينات (بدون بانتوثينات)

5 أو وجبة طعام معيارية (تنظيمية). توضح البيانات أن المركب 6- (4-) (2-) (4-) أيزو بروبيل

(فينيل) (أسيتيل) (بيرازين-1-يل) (بيريدازين-3-كربونيتريل يثبط نشاط بانتوثينات كيناز الكبدية والتخليق الحيوي للإنزيم المشترك A في فئران يتبعون حمية خالي من بانتوثينات، مما يؤدي إلى

مستويات الإنزيم المشترك A منخفضة. بالإضافة إلى ذلك، توضح البيانات أن المركب ينبه نشاط

بانتوثينات كيناز والتخليق الحيوي للإنزيم المشترك A في فئران تتبع حمية تنظيمي مع الإعطاء

المشترك لمقدار 100 مجم/كجم مكمل بانتوثينات، مما يؤدي إلى الإنزيم المشترك A كبدية مرتفع. 10

توضح الأشكال من 6- 9 ورسوم بيانية توضيحية لتثبيط نشاط بانتوثينات كيناز في الكبد والمخ.

تم تحديد مستويات الإنزيم المشترك A في فئران C57B16 تتناول وجبات غذائية معيارية. دون التقيد

بأي نظرية، توضح البيانات أن إعطاء المركب 6- (4-) (2-) (4-) أيزو بروبيل (فينيل) (أسيتيل)

(بيرازين-1-يل) (بيريدازين-3-كربونيتريل بالجرعة الموضحة إلى جانب 100 مجم/كجم بانتوثينات

ينبّه نشاط بانتوثينات كيناز والتخليق الحيوي للإنزيم المشترك A في فئران من الذكور (A-C) والإناث 15

(D-F)، في الكبد (A, D)، مقدم الدماغ (B) forebrain، (E) والدماغ المؤخر (C) hindbrain، (F).

يوضح الشكل 7 رسم بياني توضيحي لقياسات جلوكوز الدم في فئران ob/ob ذكور بالغين مصابين

بمرض السكر (معروفين أيضًا باسم فئران Lep-/-) يتناولون وجبة غذائية بها نقص في بانتوثينات.

دون التقيد بأي نظرية، توضح البيانات أن إعطاء المركب 6- (4-) (2-) (4-) أيزو بروبيل (فينيل)

أسيتيل) ببيرازين-1-يل) ببيرازين-3-كربونيتريل بجرعة 10 مجم/ كجم تقل من مستوى جلوكوز الدم إلى قيم في حدود نطاق الفئران غير المصابة بالسكر (20 ± 120 مجم/ديسي لتر). تم إعطاء المركب عن طريق الفم بفواصل 12 ساعة لإجمالي 5 جرعات بدءًا من $T = 0$ ساعة. ان قياس جلوكوز الدم من الوريد الذيلي tail vein قبل كل إعطاء مباشرة. تمت صياغة المركب في 30% كابتيزول (o) Captisol؛ 30% كابتيزول فقط (o).

سوف تقدم مزايا إضافية للاختراع جزئيًا في الوصف التالي، وستتضح جزئيًا من الوصف، أو يمكن معرفتها عند إجراء الاختراع. يتم إدراك مزايا الاختراع والحصول عليها بواسطة العناصر والتوليفات الموضحة بصورة محددة في عناصر الحماية المرفقة. من المفهوم أن كلا الوصف العام السابق والوصف التفصيلي التالي موضحين وشارحين فقط ولا يحصر الاختراع، وفقًا لعناصر الحماية.

10 يمكن فهم الاختراع الحالي بسهولة أكبر بالإشارة إلى الوصف التفصيلي التالي للاختراع والأمثلة المتضمنة فيه.

قبل وصف والكشف عن المركبات، والتراكيبات، والمنتجات، والأنظمة، والأجهزة، و/ أو الطرق الحالية، من المفهوم أنها لا تقتصر على طرق التخليق المحددة ما لم يوضح خلاف ذلك، أو على المواد الكاشفة المحددة ما لم يوضح خلاف ذلك، حيث أنها قد تختلف بالطبع. من المفهوم أيضًا أن المصطلحات المستخدمة هنا تكون بغرض وصف الجوانب المحددة فقط ولا يقصد منها الحصر. رغم إمكانية استخدام أي من الطرق والمواد المماثلة أو المكافئة لتلك التي تم وصفها هنا عند إجراء أو اختبار الاختراع الحالي، غير أنه قد تم الآن وصف الطرق والمواد التوضيحية.

بينما من الممكن وصف جوانب الاختراع الحالي وطلب حمايتها في فئة معمول بها محددة، مثل الفئة المعمول بها في النظام، غير أن ذلك للملائمة فقط ويتفهم صاحب المهارة في المجال أنه يمكن وصف كل جانب من جوانب الاختراع الحالي وطلب حمايتها في أي فئة معمول بها. ما لم يتقرر خلاف ذلك صراحة، لا يقصد بأي حال أنه يمكن اعتبار أي طريقة أو جانب موضحين هنا على أنهما يتطلبان إجراء الخطوات بترتيب محدد. بالتالي، عندما لا يقر عنصر حماية تحديدًا في عناصر الحماية أو المواصفات أن الخطوات تقتصر على ترتيب محدد، فإنه لا يقصد بأي حال التلميح لترتيب ما، في أي جانب. وينطبق ذلك على أي أساس غير صريح محتمل للتفسير، ويتضمن أمور

منطقية تتعلق بترتيب الخطوات أو سير العمل، المعنى الواضح المشتق من التنظيم النحوي أو التنقيط، أو عدد أو نوع الجوانب التي تم وصفها في المواصفات.

طوال هذا الطلب، تمت الإشارة إلى نشرات متنوعة. وقد تم تضمين كشوف تلك النشرات في مجملها هنا كمرجع في هذا الطلب للوصول إلى وصف أكثر شمولاً لحالة المجال التي تنتمي له. وقد تم تضمين المراجع التي تم الكشف عنها هنا أيضًا على حدة وتحديدًا كمرجع هنا للمادة المحتواة فيها التي نوقشت في الجملة التي يعتمد المرجع عليها. ليس هناك في الطلب الحالي ما يعتبر اعترافًا بأن المخترعون الحاليون لا يحق لهم أن يسبقوا ذلك الكشف وهذا لكونه اختراعًا سابقًا. علاوة على ذلك، يمكن أن تختلف تواريخ النشر المقدمة هنا عن تواريخ النشر الفعلية، التي قد تتطلب تأكيد منفصل.

أ. التعريفات

10 كما هي مستخدمة في المواصفات وفي عناصر الحماية المرفقة، تتضمن الصور المفردة الإشارة إلى الجمع ما لم يوضح السياق خلاف ذلك صراحة. على ذلك، على سبيل المثال، تتضمن الإشارة إلى "مجموعة وظيفية"، "ألكيل"، أو "وحدة بنائية" خلائط من اثنتين أو أكثر من تلك المجموعات الوظيفية، مجموعات ألكيل، أو وحدات بنائية، وما إلى ذلك.

15 كما هو مستخدم في المواصفات وفي عناصر الحماية، يمكن أن يتضمن التعبير "يشتمل على" الجوانب "المتكونة من" و"تتكون بصورة أساسية من".

يمكن التعبير عن النطاقات هنا على أنها من "حوالي" قيمة محددة واحدة، و/ أو إلى "حوالي" قيمة محددة أخرى. عند التعبير عن نطاق كهذا، يتضمن جانب آخر من القيمة المحددة الواحدة و/ أو القيمة المحددة الأخرى. على نحو مماثل، عند التعبير عن القيم على أنها مقاربات، باستخدام السابقة "حوالي"، يكون من المفهوم أن القيمة المحددة تشكّل جانب آخر. يكون من المفهوم أن نقاط نهاية

20 كل نطاق من النطاقات هامة فيما يتعلق بنقطة النهاية الأخرى، وعلى نحو منفصل عن نقطة النهاية الأخرى. من المفهوم أيضًا أن هناك عدد من القيم التي تم الكشف عنها هنا، وأنه قد تم الكشف عن كل قيمة هنا بأنها "حوالي" تلك القيمة المحددة بالإضافة إلى القيمة نفسها. على سبيل المثال، في حالة الكشف عن القيمة "10"، فإنه قد تم الكشف عن "حوالي 10". من المفهوم أيضًا أنه قد تم الكشف عن كل وحدة بين وحدتين محددتين. على سبيل المثال، في حالة الكشف عن 10 و15، فإنه قد تم الكشف أيضًا عن 11، و12، و13، و14.

25

كما هي مستخدمة هنا، تعني التعبيرات "حوالي" و"عند أو حوالي" أن الكمية أو القيمة محل الاهتمام قد تكون القيمة المحدد لها قيمة أخرى مماثلة تقريبًا أو بشكل كبير. من المفهوم بصورة عامة، كما هي مستخدمة هنا، أنها القيمة الاسمية الموضحة $\pm 10\%$ تغير ما لم يوضح أو الاستدلال على خلاف ذلك. يقصد من التعبير أن ينقل أن تلك القيم المماثلة تعزز من النتائج المكافئة أو التأثيرات المذكورة في عناصر الحماية. أي أنه من المفهوم أن الكميات، والأحجام، والصيغ، والمتغيرات، وغيرها من الكميات والصفات لا تكون ولا يجب أن تكون دقيقة، ولكن قد تكون تقريبية و/ أو أكبر أو أقل، متى لزم الأمر، مما يعكس تفاوتات، وعوامل تحويل، وتقريب، وخطأ القياس وما إلى ذلك، وعوامل أخرى معروفة لأصحاب المهارة في المجال. بشكل عام، تكون كمية، أو حجم، أو صيغة، أو متغير أو كمية أو صفة أخرى "حوالي" أو "تقريبًا" سواء تم إقرارها صراحة أو لا أنها كذلك. من المفهوم أنه متى تم استخدام "حوالي" قبل قيمة كمية، يتضمن المتغير أيضًا القيمة الكمية المحددة نفسها، ما لم يتقرر خلاف ذلك.

تعبير الإشارات في المواصفات وعناصر الحماية النهائية إلى أجزاء بالوزن من عنصر أو مكون ما في تركيبة عن علاقة وزن بين العنصر أو المكون وأي عناصر أو مكونات أخرى في التركيبة أو المنتج الذي يتم التعبير عنه بالجزء بالوزن. على ذلك، في مركب يحتوي على جزأين بالوزن من المكون X و 5 أجزاء بالوزن من المكون Y، توجد X و Y بنسبة وزن 2: 5، وتوجد بنسبة كتلك بغض النظر عن ما إذا كانت المكونات الإضافية محتواة في المركب أو لا.

تقوم نسبة الوزن المئوية (% بالوزن) من مكون، ما لم يوضح خلاف ذلك، على إجمالي وزن الصيغة أو التركيبة التي تم تضمين المكون فيها.

كما هي مستخدمة هنا، تعني التعبيرات "اختياري" أو "على نحو اختياري" أن الحدث أو الحالة التي سيتم وصفها فيما بعد قد تحدث أو لا، وأن الوصف يتضمن حالات يتم فيها هذا الحدث أو الظرف وحالات لا يحدث فيها.

كما هو مستخدم هنا، يمكن أن يكون التعبير "خاضع للعلاج" هو كائن فقاري، مثل ثديي، أو سمك، أو طائر، أو من الزواحف، أو حيوان برمائي. على ذلك، يمكن أن يكون الخاضع للعلاج بالطرق التي تم الكشف عنها هنا هو إنسان، أو كائن رئيسي غير بشري، أو حصان، أو خنزير، أو أرنب، أو كلب، أو خراف، أو ماعز، أو بقرة، أو قط، أو خنزير غينيا أو قارض. لا يعبر التعبير عن عمر أو نوع معين. على ذلك، من المقصود تغطية الخاضعين للعلاج من البالغين وحديثي الولادة، إلى

جانب الأجنة، سواء ذكور أو إناث. في أحد الجوانب، يكون الخاضع للعلاج ثديي. يشير مريض إلى خاضع للعلاج مصاب بمرض أو اضطراب. يتضمن التعبير "مريض" إنسان وخاضعين للعلاج بيطريين.

- 5 كما هو مستخدم هنا، يشير التعبير "علاج" إلى السيطرة الطبية على مريض بهدف شفاء، أو تخفيف، أو تثبيت، أو منع مرض، أو حالة مرضية pathological condition، أو اضطراب. يتضمن التعبير العلاج النشط causal treatment، أي، العلاج الموجّه تحديداً نحو تحسين مرض، أو حالة مرضية، أو اضطراب، ويتضمن أيضاً العلاج السببي، أي العلاج الموجّه نحو إزالة سبب المرض، أو الحالة المرضية، أو الاضطراب ذي الصلة. بالإضافة إلى ذلك، يتضمن هذا التعبير العلاج المسكن، أي العلاج المهيأ لتخفيف الأعراض وليس شفاء المرض، أو الحالة المرضية، أو الاضطراب؛ والعلاج الوقائي preventative treatment، أي العلاج الموجّه لتقليل أو تثبيط جزئي أو كامل لتطور المرض، أو الحالة المرضية، أو الاضطراب ذي الصلة؛ والعلاج الداعمي، أي العلاج المستخدم لإكمال علاج نوعي آخر موجّه نحو تحسين المرض، أو الحالة المرضية، أو الاضطراب ذي الصلة. في جوانب متنوعة، يغطي التعبير أي علاج لخاضع للعلاج، ويتضمن ثديي (على سبيل المثال، إنسان)، ويتضمن: (1) منع حدوث المرض لدى خاضع للعلاج قد يكون معرض للمرض ولكن لم يتم بعد تشخيص إصابته به؛ (2) تثبيط المرض، أي كبت تطوره؛ أو (3) تخفيف المرض، أي التسبب في انحسار المرض. في أحد الجوانب، يكون الخاضع للعلاج هو ثديي مثل كائن رئيسي، وفي جانب آخر، يكون الخاضع للعلاج إنسان. كما يتضمن التعبير "خاضع للعلاج" الحيوانات المنزلية (على سبيل المثال، القطط، والكلاب، وما إلى ذلك)، وحيوانات المزرعة (على سبيل المثال، الماشية، والخيول، والخنازير، والخراف، والماعز، وما إلى ذلك)، وحيوانات المزرعة (على سبيل المثال، الفأر، والأرنب، والجرذ، وخنزير غينيا، وذبابة الفاكهة، وما إلى ذلك).

كما هو مستخدم هنا، يشير التعبير "يمنع" أو "منع" إلى استبعاد، أو تجنب، أو تفادي، أو الحول دون، أو إيقاف، أو إعاقة حدوث شيء ما، خاصةً بإجراء مقدم. من المفهوم أنه عند استخدام التعبيرات تقليل، أو تثبيط أو منع هنا، ما لم يوضح خلاف ذلك، فإنه يكون قد تم الكشف أيضاً عن استخدام الكلمتين الأخرين صراحةً.

كما هو مستخدم هنا، يعني التعبير "تم تشخيصه" التعرض إلى فحص فيزيائي بواسطة صاحب مهارة في المجال، على سبيل المثال، طبيب، وتم اكتشاف أنه مصاب بحالة يمكن تشخيصها أو علاجها بواسطة المركبات، أو التركيبات، أو الطرق التي تم الكشف عنها هنا.

كما هي مستخدمة هنا، تشير التعبيرات "إعطاء" و"يعطي" إلى أي طريقة لتوفير مستحضر صيدلي إلى خاضع للعلاج. تكون تلك الطرق معروفة جيدًا لأصحاب المهارة في المجال وتتضمن، على

سبيل المثال وليس الحصر، الإعطاء عن طريق الفم oral، والإعطاء عبر الجلد transdermal، والإعطاء بواسطة الاستنشاق inhalation، والإعطاء عن طريق الأنف nasal، والإعطاء الموضعي

topical، والإعطاء عبر المهبل intravaginal، والإعطاء عبر العين ophthalmic، والإعطاء داخل الأذن intraaural، والإعطاء داخل الدماغ intracerebral، والإعطاء عبر المستقيم rectal، والإعطاء

تحت اللسان sublingual، والإعطاء عبر الشدق buccal، والإعطاء عن طريق غير معوي parenteral، ويتضمن قابل للحقن مثل إعطاء عبر الوريد intravenous، وإعطاء داخل الشريان

intra-arterial، وإعطاء داخل العضل intramuscular، وإعطاء تحت الجلد subcutaneous. يمكن أن يكون الإعطاء متصل أو متقطع. في جوانب متنوعة، يمكن إعطاء مستحضر علاجيًا؛ أي،

يُعطى لعلاج مرض أو حالة موجودة حاليًا. في جوانب متنوعة أخرى، يمكن إعطاء مستحضر وقائيًا؛ أي، يُعطى لمنع مرض أو حالة.

كما هي مستخدمة هنا، تشير التعبيرات "كمية فعّالة" و"كمية ذات فعالية" إلى كمية تكفي لتحقيق النتيجة المفضلة أو الوصول إلى تأثير في حالة غير مفضلة. على سبيل المثال، تشير "كمية فعالة

علاجيًا" إلى كمية تكفي لتحقيق النتيجة العلاجية المفضلة أو الحصول على تأثير على الأعراض غير المفضلة، ولكن تكون بصورة عامة غير كافية لتتسبب في آثار جانبية عكسية. يعتمد مستوى

الجرعة الفعال علاجيًا المحدد لأي مريض محدد على مجموعة من العوامل وتتضمن الاضطراب الخاضع للعلاج وحدة الاضطراب؛ والتركيبية المحددة المستخدمة؛ وعمر، ووزن جسم، والصحة العامة،

ونوع والنظام الغذائي للمريض؛ وزمن الإعطاء؛ ونمط الإعطاء؛ ومعدل إفراز المركب المحدد المستخدم؛ وفترة العلاج؛ والعقاقير المستخدمة في توليفة أو بالتزامن مع المركب المحدد المستخدم

والعوامل المشابهة المعروفة جيدًا في المجالات الطبية. على سبيل المثال، من ضمن المهارات بالمجال بدء جرعات مركب عند مستويات أقل من تلك المطلوبة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب

وزيادة تدريجية للجرعة حتى تحقيق التأثير المفضل. عند الحاجة، يمكن تقسيم الجرعة اليومية الفعالة

- إلى عدة جرعات لأغراض الإعطاء. بالتالي، يمكن أن تحتوي تركيبات الجرعة الواحدة على تلك الكميات أو المجموعات المتعددة الفرعية منها لتحضير الجرعة اليومية. يمكن ضبط الجرعة بواسطة الطبيب الفرد في حالة أي موانع استعمال. يمكن أن تختلف الجرعة، ويمكن إعطاؤها في واحدة أو أكثر من إعطاءات الجرعة يوميًا، ليوم أو عدة أيام. يمكن الوصول إلى توجيهات في الكتب عن الجرعات الملائمة لفئات ما من المنتجات الصيدلانية. في جوانب متنوعة أخرى، يمكن إعطاء 5 مستحضر "بكمية فعالة وقائيًا"؛ وهي كمية فعالة لمنع مرض أو حالة.
- كما هو مستخدم هنا، يعني "صورة جرعة dosage form" مادة نشطة دوائيًا في وسط، أو مادة حاملة، أو مادة ناقلة vehicle، أو جهاز ملائم للإعطاء إلى خاضع للعلاج. يمكن أن تشمل صورة جرعة على مركب تم الكشف عنه، أو منتج طريقة تم الكشف عنها لتحضير، أو ملح، أو ذوابة solvate، 10 أو عديد أشكال polymorph منه، في توليفة مع سواغ excipient مقبول صيدليًا، مثل مادة حافظة preservative، أو مادة منظمة buffer، أو محلول ملحي saline، أو محلول ملحي منظم بفوسفات phosphate buffered saline. يمكن عمل صور الجرعات باستخدام تقنيات تصنيع وتركيب صيدلي تقليدية. يمكن أن تشمل صور الجرعات على مواد منظمة غير عضوية inorganic أو عضوية organic (على سبيل المثال، أملاح الصوديوم sodium أو البوتاسيوم potassium من فوسفات phosphate، أو كربونات carbonate، أو أسيتات acetate، أو ستراتات citrate)، وعوامل ضبط adjustment agents الرقم الهيدروجيني (على سبيل المثال، حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid، أو هيدروكسيد الصوديوم أو البوتاسيوم sodium or potassium hydroxide، أو أملاح ستراتات citrate أو أسيتات، أو أحماض أمينية amino acids وأملاح منها) مضادات أكسدة antioxidants (على سبيل المثال، حمض أسكوربيك ascorbic acid، ألفا-توكوفيرول alpha-tocopherol)، ومواد 20 خافضة للتوتر السطحي surfactants (على سبيل المثال، بولي سورباتات polysorbate 20، بولي سورباتات 80، بولي أوكسي إيثيلين 9-10 نونيل فينول polyoxyethylene-9-10 nonyl phenol، صوديوم ديسوكسيكولات sodium desoxycholate)، محلول و/ أو مواد مثبتة للبرودة/ الذوبان cryo/lyo stabilizers (على سبيل المثال، سكروز sucrose، لاکتوز lactose، مانيتول mannitol، تريهالوز trehalose)، عوامل ضبط تناضح osmotic adjustment agents (على سبيل المثال، أملاح أو سكريات)، عوامل مضادة للبكتيريا antibacterial agents (على سبيل المثال، حمض بنزويك benzoic acid، فينول phenol، جنتاميسين gentamicin)، عوامل مضادة لتكوين رغوة antifoaming

- agents (على سبيل المثال، بولي داي ميثيل سيلوزون polydimethylsiloxane)، مواد حافظة (على سبيل المثال، ثيميروسال thimerosal، 2-فينوكسي إيثانول 2-phenoxyethanol، حمض إيثيلين داي أمين تترأسيستيك ((EDTA) Ethylenediaminetetraacetic acid)، عوامل تثبيت بوليمرية polymeric stabilizers وعوامل ضبط لزوجة viscosity-adjustment agents (على سبيل المثال، بولي فينيل بيروليديون polyvinylpyrrolidone، بولوكسامير 488 poloxamer، كربوكسي ميثيل سليولوز carboxymethylcellulose) ومذيبات مشتركة co-solvents (على سبيل المثال، جليسرول glycerol، بولي إيثيلين جلايكول polyethylene glycol، إيثانول ethanol). يمكن أن يكون لصورة جرعة تمت صياغتها للاستخدام عن طريق الحقن بحيث يكون لها مركب تم الكشف عنه، أو منتج طريقة تم الكشف عنها لتحضير، أو ملح، أو ذوابة، أو عديد أشكال منه، معلق في محلول ملحي معقم للحقن مع مادة حافظة. 5 10
- كما هو مستخدم هنا، يعني "طقم kit" مجموعة من مكونين على الأقل يكونا طقم. تشكّل المكونات معًا وحدة وظيفية لغرض ما. يمكن تعبئة المكونات المشاركة المفردة فيزيائيًا معًا أو على حدة. على سبيل المثال، قد يتضمن طقم يشتمل على تعليمات الاستخدام أو لا يتضمن ماديًا تعليمات مع مكونات مشاركة مفردة أخرى. بدلاً من ذلك، يمكن الإمداد بالتعليمات كمكون مشارك منفصل، إما في صورة ورقة أو صورة إلكترونية يمكن الإمداد بها على جهاز ذاكرة قابل للقراءة بواسطة كمبيوتر أو التنزيل من شبكة الإنترنت، أو كعرض مسجّل. 15
- كما هو مستخدم هنا، يعني "تعليمات" مستندات تصف مواد ذات صلة أو طرق متعلقة بطقم. قد تتضمن تلك المواد أي توليفة مما يلي: معلومات خلفية، قائمة المكونات والمعلومات المتاحة لها (معلومات الشراء، وما إلى ذلك)، مختصر بروتوكولات مختصرة أو تفصيلية لاستخدام الطقم، واستكشاف المشاكل، والمراجع، والدعم الفني، وأي مستندات أخرى ذات صلة. يمكن الإمداد بالتعليمات مع الطقم أو كمكون مشارك منفصل، إما في صورة ورقة أو صورة إلكترونية قد يتم الإمداد بها على جهاز ذاكرة قابل للقراءة على كمبيوتر أو التنزيل من شبكة الإنترنت، أو كعرض مسجّل. يمكن أن تشتمل التعليمات على واحد أو أكثر من المستندات، ويقصد منها أن تتضمن التحديثات المستقبلية. 20
- كما هي مستخدمة هنا، تتضمن التعبيرات "عامل علاجي therapeutic agent" أي مركب أو تركيبة مادة نشطة حيويًا طبيعية الحدوث أو تخليقية، والتي عند إعطاؤها إلى كائن حي organism (إنسان 25

أو كائن غير بشري)، تحت تأثير دوائي pharmacologic، و/ أو مناعي immunogenic، و/ أو فسيولوجي physiologic مفضل بواسطة نشاط موضعي و/ أو جهازى. يشمل التعبير لهذا تلك المركبات أو المواد الكيميائية التي تعتبر بصورة تقليدية كعقاقير، ولقاحات vaccines، ومواد صيدلية حيوية biopharmaceuticals تتضمن جزيئات مثل البروتينات، وبيبتيديات peptides، وهرمونات hormones، وأحماض نووية nucleic acids، وتركيبات جين وما إلى ذلك. تم وصف أمثلة العوامل العلاجية في مراجع الكتب المعروفة جيداً مثل فهرس Merck (النسخة 14)، مرجع Physicians' Desk Reference (النسخة 64)، و The Pharmacological Basis of Therapeutics (النسخة 12)، وهي تتضمن على سبيل المثال وليس الحصر، أدوية؛ وفيتامينات؛ ومكملات معدنية mineral supplements؛ ومواد مستخدمة للعلاج، أو منع، أو تشخيص، أو شفاء أو تخفيف مرض أو علة؛ ومواد تؤثر على بنية أو وظيفة الجسم، أو عقاقير مصاحبة، تصبح نشطة حيويًا أو أكثر نشاطًا بعد وضعها في بيئة فسيولوجية. على سبيل المثال، يتضمن التعبير "عامل علاجي" مركبات أو تركيبات للاستخدام في كل النطاقات العلاجية الرئيسية وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، مواد مساعدة adjuvants؛ مضادات العدوى anti-infectives مثل المضادات الحيوية antibiotics والعوامل المضادة للفيروسات antiviral agents؛ والمسكنات analgesics وتوليفات مسكنة؛ وعوامل فقد الشهية anorexics، وعوامل مضادة للالتهاب anti-inflammatory agents، ومضادات الصرع anti-epileptics، والمخدرات anesthetics موضعي وعمام، ومنومات hypnotics، ومهدئات sedatives، وعوامل مضادة للذهان antipsychotic agents، وعوامل مضادة للذهان neuroleptic agents، ومضادات اكتئاب antidepressants، ومزيلات القلق anxiolytics، ومضادات antagonists، وعوامل حجب الخلية العصبية neuron blocking agents، وعوامل مضادة الكولين anticholinergic agents، وعوامل محاكية كولين cholinomimetic agents، وعوامل مضادة مسكرينية antimuscarinic agents، وعوامل مسكرينية muscarinic agents، ومضادات الأدرينالين antiadrenergics، ومضادات نظم القلب antiarrhythmics، وعوامل مضادة لارتفاع ضغط الدم antihypertensive agents، وهرمونات، ومواد مغذية، ومضادات التهاب المفاصل antiarthritics، وعوامل مضادة للربو antiasthmatic agents، ومضادات الاختلاج anticonvulsants، ومضادات هيستامين antihistamines، ومضادات الغثيان antiemetics، ومضادات الورك antineoplastics، ومضادات مسببات الهرش antipruritics؛ وخوافض الحرارة antipyretics؛ ومضادات التشنج antispasmodics، ومستحضرات

- قلبية وعائية cardiovascular preparations (تتضمن حاجبات قناة الكالسيوم calcium channel blockers، وحاجبات بيتا beta-blockers، ومساعدات بيتا beta-agonists ومضادات اضطراب نظم القلب antiarrhythmics)، ومضادات ارتفاع ضغط الدم antihypertensives، ومدرات البول diuretics، وموسعات الأوعية vasodilators؛ ومنبهات الجهاز العصبي المركزي central nervous system 5؛ ومستحضرات السعال cough والبرد cold؛ ومزيلات الاحتقان decongestants؛ وعوامل التشخيص diagnostics؛ والهرمونات؛ ومنبهات نمو العظام bone growth ومثبطات ارتشاف العظام bone resorption؛ وكابتات المناعة immunosuppressives؛ وعوامل ارتخاء العضلات muscle relaxants؛ والمنبهات النفسية psychostimulants؛ والمهدئات؛ والمسكنات tranquilizers؛ والبروتينات، وبيتيدات، وشظيات fragments منها (سواء طبيعية الحدوث، أو تم تخليقها كيميائياً أو منتجة بصورة ناتجة عن عودة الاتحاد الجيني)؛ وجزيئات حمض نووي (صور بوليمرية polymeric forms من اثنين أو أكثر من النوكليوتيدات nucleotides، إما ريبونوكليوتيدات ribonucleotides (الحمض النووي الريبوزي (RNA) ribonucleic acid)) أو ديوكسي ريبونوكليوتيدات deoxyribonucleotides (الحمض النووي دي أوكسي ريبوزي (DNA) deoxyribonucleic acid)) تتضمن كلا الجزيئات molecules مزدوجة الجديلة double-stranded وأحادية الجديلة single-stranded 10؛ وتركيبات الجين، ونواقل التعبير الوراثي expression vectors، وجزيئات مضادة لاتجاه النسخ antisense molecules وما إلى ذلك)، وجزيئات صغيرة (على سبيل المثال، دوكسوروبيسين doxorubicin) وجزيئات كبيرة macromolecules نشطة حيويًا أخرى مثل، على سبيل المثال، بروتينات وإنزيمات. يمكن أن يكون العامل هو عامل نشط حيويًا مستخدم في التطبيقات الطبية، وتتضمن البيطرية وفي الزراعة، مثلاً مع النباتات، إلى جانب مجالات أخرى. كما يتضمن التعبير "عامل علاجي" على سبيل المثال وليس الحصر، أدوية؛ وفيتامينات؛ ومكملات معدنية؛ ومواد مستخدمة للعلاج، أو منع، أو تشخيص، أو شفاء أو تخفيف مرض أو علة؛ أو مواد تؤثر على بنية أو وظيفة الجسم؛ أو عقاقير مصاحبة، تصبح نشطة حيويًا أو أكثر نشاطًا بعد وضعها في بيئة فسيولوجية محددة مسبقًا.
- يصف التعبير "مقبول صيدليًا" مادة لا تكون غير مفضلة حيويًا أو خلافه، أي بدون التسبب في مستوى غير مقبول من الآثار الحيوية غير المفضلة أو تتفاعل بطريقة مؤذية. 25

- كما هو مستخدم هنا، يشير التعبير "مشتق" إلى مركب له بنية مشتقة من بنية مركب أصلي (على سبيل المثال، مركب تم الكشف عنه هنا) وتكون بنيته مماثلة بالقدر الكافي لتلك التي تم الكشف عنها هنا وبناءً على هذا التماثل، يتوقع صاحب المهارة في المجال أنها تبدي نفس الأنشطة والاستخدامات أو أنشطة واستخدامات مماثلة للمركبات المطلوب حمايتها، أو لحدث، كمادة منتجة، نفس الأنشطة والاستخدامات أو أنشطة واستخدامات مماثلة للمركبات المطلوب حمايتها. تتضمن أمثلة المشتقات أملاح، وإسترات esters، وأميدات amides، وأملاح من إسترات أو أميدات، وأكاسيد N-oxides N من مركب أصلي.
- 5
- كما هو مستخدم هنا، يشير التعبير "مادة حاملة مقبولة صيدليًا" إلى محاليل مائية أو غير مائية معقمة، أو مواد تشيتيت، أو معلقات أو مستحلبات، إلى جانب مساحيق معقمة لإعادة التركيب إلى محاليل أو مواد تشيتيت قابلة للحقن معقمة قبل الاستخدام مباشرة. تتضمن أمثلة المواد الحاملة المائية وغير المائية الملائمة، أو المواد المخففة diluents، أو المذيبات أو المواد الناقلة الماء، وإيثانول ethanol، وعديدات هيدروكسيل polyols (مثل جليسرول، وبروبيلين جلايكول propylene glycol، وبولي إيثيلين جلايكول وما إلى ذلك)، وكربوكسي ميثيل سليولوز وخليط ملائمة منها، وزيت نباتية vegetable oils (مثل زيت الزيتون olive oil) وإسترات عضوية organic esters قابلة للحقن مثل إيثيل أوليات ethyl oleate. يمكن الحفاظ على التميع الملائم، على سبيل المثال، باستخدام مواد تغليف مثل ليسيثين lecithin، بواسطة الحفاظ على حجم الجسم المطلوب في حالة مواد التشيتيت وباستخدام مواد خافضة للتوتر السطحي. كما يمكن أن تحتوي تلك التركيبات على مواد مساعدة مثل مواد حافظة، وعوامل ترطيب wetting agents، وعوامل استحلاب emulsifying agents وعوامل تشيتيت dispersing agents. ويمكن ضمان منع نشاط الكائنات الحية الدقيقة microorganisms بواسطة تضمين عوامل متنوعة مضادة للبكتيريا antibacterial ومضادة للفطريات antifungal مثل بارابين paraben، وكلوروبوتانول chlorobutanol، وفينول، وحمض سوربيك sorbic acid وما إلى ذلك. كما قد يفضل تضمين عوامل متساوية التوتر isotonic agents مثل السكريات، وكلوريد الصوديوم sodium chloride وما إلى ذلك. يمكن الحصول على الامتصاص المطول للصورة الصيدلية القابلة للحقن عن طريق تضمين عوامل، مثل مونو ستيرات الألومنيوم aluminum monostearate وجيلاتين gelatin، التي تؤخر الامتصاص. يتم صنع الصور المخزنة depot forms القابلة للحقن عن طريق تكوين قوالب كبسولة دقيقة microencapsule matrices من العقار في
- 10
- 15
- 20
- 25

- بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي biodegradable polymers مثل بولي لاكتيد polylactide - بولي جلايكوليد polyglycolide، بولي (أورثوإسترات) poly(orthoesters) وبولي (أنهيدريدات) poly(anhydrides). بالاعتماد على نسبة العقار إلى البوليمر وطبيعة البوليمر المحدد المستخدم، فإنه يمكن التحكم في إطلاق العقار. كما يتم تحضير صيغ قابلة للحقن مخزنة بواسطة احتجاز العقار في أجسام شحمية liposomes أو مستحلبات دقيقة microemulsions تتوافق مع أنسجة الجسم. 5
- يمكن تعقيم الصيغ القابلة للحقن، على سبيل المثال، بالترشيح من خلال مرشح يحتجز البكتيريا bacterial-retaining filter أو بواسطة تضمين عوامل تعقيم sterilizing agents في صورة تركيبات صلبة معقمة يمكن إذابتها أو تشتيتها في ماء معقم أو أوساط قابلة للحقن معقمة sterile injectable media أخرى قبل الاستخدام مباشرة. يمكن أن تتضمن المواد الحاملة الخاملة inert carriers الملائمة سكريات مثل لاكتوز. على نحو مفضل، يكون لنسبة 95% على الأقل من وزن الجسيمات من المكون النشط حجم جسيم فعال في النطاق من 0.01 إلى 10 ميكرو متر. 10
- تشير وحدة بنائية من أنواع كيميائية، كما هي مستخدمة في المواصفات وعناصر الحماية النهائية، إلى الشطر الذي يكون عبارة عن المنتج الناتج للأنواع الكيميائية في مخطط تفاعل محدد أو صيغة تالية أو منتج كيميائية، بغض النظر عما إذا كان الشطر قد تم الحصول عليه فعليًا من الأنواع الكيميائية أو لا. على ذلك، تشير وحدة بنائية من إيثيلين جلايكول ethylene glycol في بولي إستر polyester إلى واحدة أو أكثر من وحدات -OCH₂CH₂O- في البولي إستر، بغض النظر عما إذا كان قد تم استخدام إيثيلين جلايكول لتحضير البولي إستر أو لا. على نحو مماثل، تشير وحدة بنائية لحمض سيباسيك sebacic acid في بولي إستر إلى واحدة أو أكثر من أشرطة -CO(CH₂)₈CO- في البولي إستر، بغض النظر عما إذا كانت الوحدة البنائية يتم الحصول عليها بواسطة تفاعل حمض سيباسيك أو إستر منه للحصول على البولي إستر. 15
- كما هو مستخدم هنا، تم تصور أن التعبير "به استبدال" يتضمن كل مجموعات الاستبدال المسموح بها للمركبات العضوية. في جانب شامل، تتضمن مجموعات الاستبدال المسموح بها مجموعات الاستبدال غير الحلقية والحلقة، والمتفرعة وغير المتفرعة، والكربونية الحلقية carbocyclic والحلقية غير المتجانسة heterocyclic، والأروماتية aromatic وغير الأروماتية nonaromatic من المركبات العضوية. تتضمن مجموعات الاستبدال التوضيحية، على سبيل المثال، تلك التي سيتم وصفها فيما يلي. يمكن أن تكون مجموعات الاستبدال المسموح بها هي واحدة أو أكثر من ونفس المركبات 20
- 25

- العضوية الملائمة أو مختلفة. لأغراض الكشف الحالي، يمكن أن يكون للذرات غير المتجانسة heteroatoms، مثل النيتروجين nitrogen، مجموعات استبدال هيدروجين و/ أو أي مجموعات استبدال مسموح بها للمركبات العضوية التي تم وصفها هنا التي تستوفي تكافؤات الذرات غير المتجانسة. لا يقصد حصر الكشف بأي طريقة بواسطة مجموعات الاستبدال المسموح بها للمركبات العضوية. علاوة على ذلك، تتضمن التعبيرات "استبدال" أو "به استبدال ب" الشرط الضمني أن هذا الاستبدال يكون وفقًا للتكافؤ المسموح به للذرة التي بها استبدال ومجموعة الاستبدال، وأن الاستبدال يؤدي إلى مركب مستقر، على سبيل المثال، مركب لا يخضع بصورة تلقائية إلى تحويل مثل بواسطة إعادة الترتيب، التحويل لمركب حلقي cyclization، الاستبعاد، وما إلى ذلك. من المتصور أيضًا، أنه في بعض الجوانب، ما لم يوضح خلاف ذلك صراحة، يمكن أيضًا استبدال مجموعات الاستبدال المفردة على نحو اختياري (أي، يكون بها أيضًا استبدال أو لا يوجد بها استبدال).
- 5
- 10
- عند تعريف التعبيرات المتنوعة، يتم استخدام "A¹"، "A²"، "A³"، "A⁴"، هنا كرموز شاملة للتعبير عن مجموعات الاستبدال المحددة المتنوعة. يمكن أن تكون تلك الرموز هي أي مجموعة استبدال، لا تقتصر على تلك التي تم الكشف عنها هنا، وعند تحديدها ببعض مجموعات الاستبدال في إحدى الحالات، فإنه قد يتم تحديدها في حالة أخرى، كمجموعات استبدال أخرى.
- 15
- يعبر التعبير "أليفاتي aliphatic" أو "مجموعة أليفاتية aliphatic group"، كما هو مستخدم هنا، عن شطر هيدروكربون hydrocarbon قد تكون سلسلة مستقيمة (أي، غير متفرع)، أو متفرع، أو حلقي (يتضمن، الملتحم fused، والمقنطر bridging، وعديد الحلقات الملتحم الحلزوني spirofused polycyclic) وقد يكون مشبع بالكامل أو قد يحتوي على واحدة أو أكثر من وحدات عدم التشبع، ولكن التي لا تكون أروماتية. ما لم يوضح خلاف ذلك، تحتوي المجموعات الأليفاتية على 1- 20 ذرة كربون. تتضمن المجموعات الأليفاتية، على سبيل المثال وليس الحصر، مجموعات خطية أو متفرعة، أو ألكيل، أو ألكينيل alkenyl، وألكاينيل alkynyl، وهجائن hybrids منها مثل (سايكلو ألكيل) ألكيل (cycloalkyl)alkyl، (سايكلو ألكينيل) ألكيل (cycloalkenyl)alkyl أو (سايكلو ألكيل) ألكينيل (cycloalkyl)alkenyl.
- 20
- يكون التعبير "ألكيل" كما هو مستخدم هنا هو مجموعة هيدروكربون متفرعة أو مشبعة غير متفرعة بها من 1 إلى 24 ذرة كربون carbon atoms، مثل ميثيل methyl، إيثيل ethyl، n- بروبييل n-propyl، أيزو بروبييل isopropyl، n- بيوتيل n-butyl، أيزو بيوتيل isobutyl، s- بيوتيل s-butyl،
- 25

- t-بيوتيل t-butyl، n- بنتيل n-pentyl، أيزو بنتيل isopentyl، s- بنتيل s-pentyl، نيو بنتيل neopentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، دوديسيل dodecyl، تيترا ديسيل tetradecyl، هكسا ديسيل hexadecyl، إيكوسيل eicosyl، تيتراكوسيل tetracosyl، وما إلى ذلك. يمكن أن تكون مجموعة ألكيل حلقية أو غير حلقية. يمكن أن تكون مجموعة ألكيل متفرعة أو غير متفرعة. قد تكون مجموعة ألكيل بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال. 5
- على سبيل المثال، يمكن أن يوجد بمجموعة ألكيل استبدال بوحدة أو أكثر من المجموعات التي تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، أمينو، إيثر، هاليد halide، هيدروكسي hydroxy، نيترو nitro، سيليل silyl، سلفو- أوكسو sulfo-oxo، أو ثيول thiol، كما تم الوصف هنا. تكون مجموعة "ألكيل صغير lower alkyl" هي مجموعة ألكيل تحتوي على ما يتراوح من واحد إلى ست (على سبيل المثال، من واحدة إلى أربعة) ذرات كربون. يمكن أيضًا أن يكون التعبير مجموعة ألكيل هو C1 ألكيل C1 alkyl، C1-C2 ألكيل C1-C2 alkyl، C1-C3 ألكيل C1-C3 alkyl، C1-C4 ألكيل، C1-C5 ألكيل C1-C5 alkyl، C1-C6 ألكيل C1-C6 alkyl، C1-C7 ألكيل C1-C7 alkyl، C1-C8 ألكيل، C1-C9 ألكيل C1-C9 alkyl، C1-C10 ألكيل C1-C10 alkyl، وما إلى ذلك حتى ويتضمن C1-C24 ألكيل C1-C24 alkyl. 10
- طوال المواصفات يتم استخدام "ألكيل" بصورة عامة للإشارة إلى كلا مجموعات ألكيل التي لا يوجد بها استبدال ومجموعات ألكيل بها استبدال؛ مع ذلك، يُشار أيضًا إلى مجموعات ألكيل بها استبدال تحديدًا هنا بتعريف مجموعة (مجموعات) الاستبدال المحددة على مجموعة الألكيل. على سبيل المثال، يشير التعبير "ألكيل مهلجن halogenated alkyl" أو "هالو ألكيل haloalkyl" تحديدًا إلى مجموعة ألكيل بها استبدال بواحد أو أكثر من هاليد، على سبيل المثال، الفلور، أو الكلور، أو البروم، أو اليود. 20
- على نحو بديل، يشير التعبير "مونو هالو ألكيل" تحديدًا إلى مجموعة ألكيل بها استبدال بهاليد واحد، على سبيل المثال، الفلور fluorine، أو الكلور chlorine، أو البروم bromine، أو اليود iodine. يشير التعبير "بولي هالو ألكيل" تحديدًا إلى مجموعة ألكيل بها استبدال على حدة باثنتين أو أكثر من هاليدات، أي لا يجب أن تكون كل مجموعة استبدال هاليد هي نفس الهاليد مثل مجموعة استبدال هاليد أخرى، ولا يجب أن تكون الحالات المتعددة لمجموعة استبدال هاليد على نفس الكربون. 25
- يشير التعبير "ألكوكسي ألكيل alkoxyalkyl" تحديدًا إلى مجموعة ألكيل يتم استبدالها بوحدة أو أكثر من مجموعات ألكوكسي، كما سيتم الوصف فيما يلي. يشير التعبير "أمينو ألكيل aminoalkyl"

تحديدًا إلى مجموعة ألكيل بها استبدال بوحدة أو أكثر من مجموعات أمينو. يشير التعبير "هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl" تحديدًا إلى مجموعة ألكيل بها استبدال بوحدة أو أكثر من مجموعات هيدروكسي. عند استخدام "ألكيل" في إحدى الحالات ويتم استخدام تعبير محدد مثل "هيدروكسي ألكيل" في أخرى، فإنه لا يقصد منه التلميح إلى أن التعبير "ألكيل" لا يشير أيضًا إلى تعبيرات محددة مثل "هيدروكسي ألكيل" وما إلى ذلك.

كما يتم استخدام هذا الإجراء لمجموعات أخرى تم وصفها هنا. أي أنه، بينما يشير تعبير مثل "سايكلو ألكيل" إلى كلا أشطار سايكلو ألكيل لا يوجد بها استبدال ويوجد بها استبدال، غير أنه يمكن تعريف الأشطار التي بها استبدال، بالإضافة إلى ذلك، تحديدًا هنا؛ على سبيل المثال، يمكن الإشارة إلى سايكلو ألكيل به استبدال محدد بأنه، على سبيل المثال، "ألكيل سايكلو ألكيل alkylcycloalkyl".

على نحو مماثل، يمكن الإشارة إلى ألكوكسي به استبدال تحديدًا باسم، على سبيل المثال، "ألكوكسي مهلجن halogenated alkoxy"، ويمكن أن يكون ألكنيل به استبدال محدد، على سبيل المثال، "ألكنيل كحول alkenylalcohol" وما إلى ذلك. مرة أخرى، لا يقصد من إجراء استخدام تعبير عام، مثل "سايكلو ألكيل"، وتعبير محدد، مثل "ألكيل سايكلو ألكيل"، التلميح إلى أن التعبير الشامل لا يتضمن أيضًا التعبير المحدد.

يكون التعبير "سايكلو ألكيل" كما هو مستخدم هنا هو حلقة أساسها كربون carbon غير أروماتية مكونة من ثلاث ذرات كربون على الأقل. تتضمن أمثلة مجموعات سايكلو ألكيل، على سبيل المثال وليس الحصر، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، سايكلو بنتيل cyclopentyl، سايكلو هكسيل، نوربورنيل norbornyl، وما إلى ذلك. يكون التعبير "سايكلو ألكيل غير متجانس heterocycloalkyl" هو نوع من مجموعة سايكلو ألكيل كما تحدد أعلاه، وتم تضمينها ضمن معنى التعبير "سايكلو ألكيل"، حيث يتم استبدال واحدة على الأقل من ذرات الكربون بالحلقة بذرة غير متجانسة مثل، على سبيل المثال وليس الحصر، النيتروجين، أو الأكسجين oxygen، أو الكبريت sulfur، أو الفوسفور phosphorus. يمكن أن تكون مجموعة سايكلو ألكيل ومجموعة سايكلو ألكيل غير متجانسة بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال. يمكن استبدال مجموعة سايكلو ألكيل ومجموعة سايكلو ألكيل غير متجانس بوحدة أو أكثر من المجموعات التي تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، وسايكلو ألكيل، ألكوكسي، أمينو، إيثر، هاليد، هيدروكسي، نيترو، سيليل، سلفو - أوكسو، أو ثيول

كما تم الوصف هنا.

يكون التعبير "مجموعة بولي ألكايلين polyalkylene" كما هي مستخدمة هنا هي مجموعة بها اثنتين أو أكثر من مجموعات CH_2 المرتبطة ببعضها البعض. يمكن التعبير عن مجموعة بولي ألكايلين بواسطة الصيغة $-(\text{CH}_2)_a-$ ، حيث "a" هي عدد صحيح من 2 إلى 500.

5 يتم استخدام التعبيرات "ألكوكسي" و"ألكوكسيل alkoxy" للإشارة إلى مجموعة ألكيل أو سايكلو ألكيل مرتبطة من خلال ارتباط إيثر؛ أي، يمكن أن تكون مجموعة "ألكوكسي" محددة بـ OA^1- حيث A^1 هي ألكيل أو سايكلو ألكيل كما تحدد أعلاه. كما يتضمن "ألكوكسي" بوليمرات من مجموعات ألكوكسي كما تم الوصف؛ أي يمكن أن يكون ألكوكسي هو بولي إيثر مثل OA^1-OA^2- أو OA^1- $(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ ، حيث "a" هي عدد صحيح من 1 إلى 200 وتكون A^1 ، A^2 ، و A^3 هي مجموعات ألكيل و/ أو سايكلو ألكيل.

10 يكون التعبير "ألكنيل" كما هو مستخدم هنا هو مجموعة هيدروكربون بها من 2 إلى 24 ذرة كربون ذات صيغة بنيوية تحتوي على رابطة مزدوجة كربون-كربون carbon-carbon واحدة على الأقل. يقصد من البنيات غير المتماثلة مثل $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ أن تتضمن كلا أيزومرات E و Z. يمكن افتراض ذلك في الصيغ البنيوية هنا حيث يوجد ألكن alkene غير المتماثل، أو يمكن توضيحه صراحة بواسطة رمز الرابطة $\text{C}=\text{C}$. يمكن استبدال مجموعة ألكنيل بواحدة أو أكثر من المجموعات وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل alkenyl، سايكلو ألكنيل cycloalkenyl، ألكاينيل alkynyl، سايكلو ألكاينيل cycloalkynyl، أريل، أريل غير متجانس، ألدهيد aldehyde، أمينو، حمض كربوكسيلي، إستر، إيثر، هاليد، هيدروكسي، كيتون، أزيد azide، نيترو، سيليل، سلفو- أوكسو، أو ثيول، كما تم الوصف هنا.

20 لا يكون التعبير "سايكلو ألكنيل" كما هو مستخدم هنا هو حلقة أساسها كربون غير أروماتية مكونة من ثلاث ذرات كربون على الأقل وتحتوي على رابطة مزدوجة من كربون-كربون واحدة على الأقل، أي، $\text{C}=\text{C}$. تتضمن أمثلة مجموعات سايكلو ألكنيل، على سبيل المثال وليس الحصر، سايكلو بروپينيل cyclopropenyl، وسايكلو بيوتينيل cyclobutenyl، وسايكلو بنتينيل cyclopentenyl، وسايكلو بنتا داينيل cyclopentadienyl، وسايكلو هكسينيل cyclohexenyl، وسايكلو هكسا داينيل cyclohexadienyl، ونوربورنينيل norbornenyl، وما إلى ذلك. يكون التعبير "سايكلو ألكنيل غير متجانس heterocycloalkenyl" هو نوع من مجموعة سايكلو ألكنيل كما تحدد أعلاه، وتم تضمينه في معنى التعبير "سايكلو ألكنيل"، حيث يتم استبدال واحدة على الأقل من ذرات الكربون بالحلقة بذرة

- غير متجانسة مثل، على سبيل المثال وليس الحصر، النيتروجين، أو الأكسجين، أو السلفر فوسفور. يمكن أن تكون مجموعة سايكلو ألكنيل وسايكلو ألكنيل غير متجانسة بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال. يمكن أن يوجد بمجموعة سايكلو ألكنيل وسايكلو ألكنيل غير متجانس استبدال بوحدة أو أكثر من المجموعات التي تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أريل غير متجانس، ألددهيد، أمينو، حمض كربوكسيلي، إستر، إيثر، هاليد، هيدروكسي، كيتون، أزيد، نيترو، سيليل، سلفو - أوكسو، أو ثيول كما تم الوصف هنا. 5
- يكون التعبير "ألكاينيل" كما هو مستخدم هنا هو مجموعة هيدروكربون بها من 2 إلى 24 ذرة كربون مع صيغة بنيوية تحتوي على رابطة ثلاثية من كربون - كربون واحدة على الأقل. يمكن أن تكون مجموعة ألكاينيل بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال بوحدة أو أكثر من المجموعات التي تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أريل غير متجانس، ألددهيد، أمينو، حمض كربوكسيلي، إستر، إيثر، هاليد، هيدروكسي، كيتون، أزيد، نيترو، سيليل، سلفو - أوكسو، أو ثيول، كما تم الوصف هنا. 10
- يكون التعبير "سايكلو ألكاينيل" كما هو مستخدم هنا هو حلقة أساسها كربون غير أروماتية مكونة من سبع ذرات كربون على الأقل وتحتوي على رابطة ثلاثية من كربون - كربون واحدة على الأقل. تتضمن أمثلة مجموعات سايكلو ألكاينيل، على سبيل المثال وليس الحصر، سايكلو هبتينيل cycloheptynyl، سايكلو أوكتينيل cyclooctynyl، سايكلو نونينيل cyclononyl، وما إلى ذلك. 15
- يكون التعبير "سايكلو ألكاينيل غير متجانس heterocycloalkynyl" هو نوع من مجموعة سايكلو ألكنيل كما تحدد أعلاه، وتم تضمينها في معنى التعبير "سايكلو ألكاينيل"، حيث يتم استبدال واحدة على الأقل من ذرات الكربون بالحلقة بذرة غير متجانسة مثل، على سبيل المثال وليس الحصر، النيتروجين، أو الأكسجين، أو السلفر، أو الفوسفور. يمكن أن تكون مجموعة سايكلو ألكاينيل ومجموعة سايكلو ألكاينيل غير متجانسة بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال. يمكن استبدال مجموعة سايكلو ألكاينيل ومجموعة سايكلو ألكاينيل غير متجانسة بوحدة أو أكثر من المجموعات التي تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أريل غير متجانس، ألددهيد، أمينو، حمض كربوكسيلي، إستر، إيثر، هاليد، هيدروكسي، كيتون، أزيد، نيترو، سيليل، سلفو - أوكسو، أو ثيول كما تم الوصف هنا. 20
- 25

يشير التعبير "مجموعة أروماتية" كما هو مستخدم هنا إلى بنية حلقة ذات اغبرار حقي لإلكترونات π electrons غير متموضعة أعلى وأسفل مستوى الجزيء، حيث تحتوي اغبرارات π (4n+2) على إلكترونات π . توجد مناقشة أخرى للأروماتية في Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), Chapter 13، بعنوان "Aromaticity"، الصفحات 477-497، المتضمنة هنا كمرجع.

5 يكون التعبير "مجموعة أروماتية" ضمنى لكلا مجموعات أريل وأريل غير متجانس.

يكون التعبير "أريل" كما هو مستخدم هنا هو مجموعة تحتوي على أي مجموعة أروماتية أساسها كربون تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، بنزين benzene، نفتالين naphthalene، فينيل phenyl، باي فينيل biphenyl، أنتراسين anthracene، وما إلى ذلك. يمكن أن يوجد بمجموعة أريل استبدال أو لا يوجد بها استبدال. يمكن استبدال مجموعة أريل بواحدة أو أكثر من المجموعات وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل، سايكلو ألكنيل،

10 ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أريل غير متجانس، ألدهيد، $-NH_2$ ، حمض كربوكسيلي، إستر، إثير، هاليد، هيدروكسي، كيتون، أزيد، نيترو، سيليل، سلفو-أوكسو، أو ثيول كما تم الوصف هنا.

يكون التعبير "أريل ثنائي biaryl" هو نوع محدد من مجموعة أريل وتم تضمينه في تعريف "أريل". بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون مجموعة أريل هي بنية حلقة واحدة أو تشتمل على عدة بنيات

15 حلقة إما بنيات حلقة ملتحمة أو مرتبطة من خلال واحدة أو أكثر من مجموعات القنطرة مثل رابطة كربون-كربون. على سبيل المثال، يمكن أن يكون أريل ثنائي هو اثنتين من مجموعات أريل المرتبطة

معًا من خلال بنية حلقة ملتحمة fused ring، كما هو الحال في نفتالين، أو ترتبط من خلال واحدة أو أكثر من روابط كربون-كربون، كما هو موضح في فينيل ثنائي.

تم تجسيد التعبير "ألدهيد" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $C(O)H$ —. طوال المواصفات، يكون "C(O)" أو "CO" هو تدوين مختزل لمجموعة كربونيل carbonyl، أي، $C=O$.

20 تم تجسيد التعبيرات "أمين amine" أو "أمينو" كما هي مستخدمة هنا بواسطة الصيغة NA^1A^2 —، حيث يمكن أن تكون A^1 و A^2 ، على حدة، الهيدروجين أو ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانس كما تم الوصف هنا. وهناك مثال محدد لأمينو هو $-NH_2$.

25 تم تجسيد التعبير "ألكيل أمينو alkylamino" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة NH — (—ألكيل) $NH(-alkyl)$ حيث يكون ألكيل كما تم الوصف هنا. تتضمن الأمثلة التوضيحية، على سبيل المثال

وليس الحصر، مجموعة ميثيل أمينو methylamino، مجموعة إيثيل أمينو ethylamino، مجموعة بروبييل أمينو propylamino، مجموعة أيزو بروبييل أمينو isopropylamino، مجموعة بيوتيل أمينو butylamino، مجموعة أيزو بيوتيل أمينو isobutylamino، مجموعة (سيك- بيوتيل) أمينو (sec-butyl)amino، مجموعة (تيرت- بيوتيل) أمينو (tert-butyl)amino، مجموعة بنتيل أمينو pentylamino، مجموعة أيزو بنتيل أمينو isopentylamino، مجموعة (تيرت- بنتيل) أمينو (tert-pentyl)amino، مجموعة هكسيل أمينو hexylamino، وما إلى ذلك.

تم تجسيد التعبير "داي ألكيل أمينو" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $N(-\text{ألكيل})_2$ حيث يكون ألكيل alkyl_2 حيث يكون ألكيل كما تم الوصف هنا. تتضمن الأمثلة التوضيحية، على سبيل المثال وليس الحصر، مجموعة داي ميثيل أمينو dimethylamino، مجموعة داي إيثيل أمينو diethylamino، مجموعة داي بروبييل أمينو dipropylamino، مجموعة داي أيزو بروبييل أمينو diisopropylamino، مجموعة داي بيوتيل أمينو dibutylamino، مجموعة داي أيزو بيوتيل أمينو diisobutylamino، مجموعة داي (سيك - بيوتيل) أمينو di(sec-butyl)amino، مجموعة داي (تيرت- بيوتيل) أمينو di(tert-butyl)amino، مجموعة داي بنتيل أمينو dipentylamino، مجموعة داي (تيرت- بنتيل) أمينو di(tert-pentyl)amino، مجموعة داي هكسيل أمينو dihexylamino، مجموعة N - إيثيل - N - ميثيل أمينو N-ethyl-N-methylamino، مجموعة N - ميثيل - N - بروبييل أمينو N-methyl-N-propylamino، مجموعة N - إيثيل - N - بروبييل أمينو N-ethyl-N-propylamino وما إلى ذلك.

تم تجسيد التعبير "حمض كربوكسيلي" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة C(O)OH . تم تجسيد التعبير "إستر" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة OC(O)A^1 أو C(O)OA^1 ، حيث قد تكون A^1 عبارة عن ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانس كما تم الوصف هنا. تم تجسيد التعبير "بولي إستر" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $\text{A}^1\text{O(O)C-A}^2\text{-C(O)O}$ أو $\text{A}^1\text{O(O)C-A}^2\text{-OC(O)}$ ، حيث يمكن أن تكون كل من A^1 و A^2 ، على حدة، هي ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانس تم وصفها هنا و "a" هي عدد صحيح من 1 إلى 500. وكما تم استخدام التعبير "بولي إستر" فإنه يصف مجموعة منتجة بواسطة

التفاعل بين مركب له مجموعتي حمض كربوكسيلي على الأقل مع مركب به مجموعتي هيدروكسي على الأقل.

5 تم تجسيد التعبير "إيثر" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة A^1OA^2 ، حيث يمكن أن تكون A^1 و A^2 ، على حدة، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة. التعبير "بولي إيثر polyether" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $-(A^1O-A^2O)_a-$ ، حيث يمكن أن تكون A^1 و A^2 ، على حدة، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة و "a" هي عدد صحيح من 1 إلى 500. تتضمن أمثلة مجموعات بولي إيثر بولي إيثلين أكسيد، بولي بروبيلين أكسيد، وبولي بيوتيلين أكسيد.

10 يمكن استخدام التعبيرات "هالو"، أو "هالوجين"، أو "هاليد"، كما هي مستخدمة هنا بصورة متبادلة وتشير إلى F، Cl، Br، أو I.

يمكن استخدام التعبيرات "هاليد زائف pseudohalide"، و"هالوجين زائف pseudohalogen"، أو "هالو زائف pseudohalo"، كما هي مستخدمة هنا بصورة متبادلة وتشير إلى مجموعات وظيفية تعمل بصورة مماثلة إلى حد كبير لهاليدات. تتضمن تلك المجموعات الوظيفية، على سبيل المثال، سيانو cyano، ثيو سياناتو thiocyanato، آزيدو، تري فلورو ميثيل trifluoromethyl، تري فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy، بير فلورو ألكيل perfluoroalkyl، ومجموعات بير فلورو ألكوكسي perfluoroalkoxy.

20 يشير التعبير "ألكيل غير متجانس" كما هو مستخدم هنا إلى مجموعة ألكيل تحتوي على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل. تتضمن الذرات غير المتجانسة الملائمة، على سبيل المثال وليس الحصر، O، N، Si، P و S، حيث تتم أكسدة ذرات النيتروجين، والفوسفور والسلفر على نحو اختياري، ويتم تحويل الذرة غير المتجانسة للنيتروجين إلى مركب رباعي. يمكن استبدال مجموعات ألكيل غير متجانسة كما تحدد أعلاه لمجموعات ألكيل.

25 يشير التعبير "أريل غير متجانس"، كما هو مستخدم هنا إلى مجموعة أروماتية بها ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل متضمنة ضمن الحلقة من المجموعة الأروماتية. تتضمن أمثلة الذرات غير المتجانسة، على سبيل المثال وليس الحصر، النيتروجين الأكسجين، سلفر، وفوسفور، حيث تكون أكاسيد N، وأكاسيد السلفر sulfur oxides، وداي أكسيدات dioxides هي استبدالات ذرة غير

متجانسة مسموح بها. يمكن أن يوجد بمجموعة أريل غير متجانس استبدال أو لا يوجد بها استبدال. يمكن استبدال مجموعة أريل غير متجانسة بوحدة أو أكثر من مجموعات تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، أمينو، إيثر، هاليد، هيدروكسي، نيترو، سيليل، سلفو-أوكسو، أو ثيول كما تم الوصف هنا. يمكن أن تكون مجموعات أريل غير متجانسة أحادية الحلقة، أو على نحو بديل أنظمة حلقة ملتحمة fused ring systems. تتضمن مجموعات أريل غير متجانسة، على سبيل المثال وليس الحصر، فيوريل furyl، إيميدازوليل imidazolyl، بيريميدينيل pyrimidinyl، تيترازوليل tetrazolyl، ثيينيل thienyl، بيريدينيل pyridinyl، بيروليل pyrrolyl، N-ميثيل بيروليل N-methylpyrrolyl، كوينولينيل quinolinyl، أيزو كوينولينيل isoquinolinyl، بيرازوليل pyrazolyl، تريازوليل triazolyl، ثيازوليل thiazolyl، أوكسازوليل oxazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، أوكسادايازوليل oxadiazolyl، ثيادايازوليل thiadiazolyl، أيزو ثيازوليل isothiazolyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيرازينيل pyrazinyl، بنزو فيورانيل benzofuranyl، بنزو دايوكسوليل benzodioxolyl، بنزو ثيوفينيل benzothiophenyl، إندوليل indolyl، إندازوليل indazolyl، بنزإيميدازوليل benzimidazolyl، إيميدازو بيريدينيل imidazopyridinyl، بيرازولو بيريدينيل pyrazolopyridinyl، وبيرازولو بيريميدينيل pyrazolopyrimidinyl. تتضمن المزيد من الأمثلة غير الحصرية لمجموعات أريل غير متجانسة، على سبيل المثال وليس الحصر، بيريدينيل pyridinyl، بيريدازينيل، بيريميدينيل، بيرازينيل، ثيوفينيل، بيرازوليل، إيميدازوليل، بنزو [d]أوكسازوليل benzo[d]oxazolyl، بنزو [d]ثيازوليل benzo[d]thiazolyl، كوينولينيل quinolinyl، quinazolinyل، إندازوليل indazolyl، إيميدازو [1، 2-b]بيريدازينيل imidazo[1,2-b]pyridazinyl، إيميدازو [1، 2-a]بيرازينيل imidazo[1,2-a]pyrazinyl، بنزو [c][1، 2، 5]ثيادايازوليل benzo[c][1,2,5]thiadiazolyl، بنزو [c][1، 2، 5]أوكسادايازوليل benzo[c][1,2,5]oxadiazolyl، وبيريدو [2، 3-b]بيرازينيل pyrido[2,3-b]pyrazinyl.

يمكن استخدام التعبيرات "حلقة غير متجانسة" أو "سايكليل غير متجانس"، كما هي مستخدمة هنا بصورة متبادلة وتشير إلى أنظمة حلقة أروماتية أو غير أروماتية عديدة الحلقات وأحادية تكون فيها واحدة على الأقل من ذرات الحلقة غير الكربون. على ذلك، يكون التعبير ضمنى، على سبيل المثال وليس الحصر، لـ "سايكلو ألكيل غير متجانس"، "أريل غير متجانس"، "حلقة غير متجانسة ثنائية الحلقات"، و"حلقة غير متجانسة عديدة الحلقات". تتضمن الحلقة غير المتجانسة بيريدين pyridine،

بيريميدين pyrimidine، فيوران furan، ثيوفين thiophene، بيرول pyrrole، أيزوكسازول isoxazole، أيزوثيازول isothiazole، بيرازول pyrazole، أوكسازول oxazole، ثيازول thiazole، إيميدازول imidazole، أوكسازول oxazole، وتتضمن، 1، 2، 3-أوكسادايازول 1,2,3-oxadiazole، 1، 2، 5-أوكسا دايازول 1,2,5-oxadiazole و 1، 3، 4-أوكسا دايازول 1,3,4-oxadiazole، ثيادايازول thiadiazole وتتضمن 1، 2، 3-ثيادايازول 1,2,3-thiadiazole، 1، 2، 5-ثيادايازول 1,2,5-thiadiazole و 1، 3، 4-ثيادايازول 1,3,4-thiadiazole، ترايازول triazole، وتتضمن، 1، 2، 3-ترايازول 1,2,3-triazole، 1، 3، 4-ترايازول 1,3,4-triazole، تيترازول tetrazole، وتتضمن 1، 2، 3، 4-تيترازول 1,2,3,4-tetrazole و 1، 2، 4، 5-تيترازول 1,2,4,5-tetrazole، بيريدازين pyridazine، بيرازين pyrazine، تريازين triazine، وتتضمن 1، 2، 4-تريازين 1,2,4-triazine و 1، 3، 5-تريازين 1,3,5-triazine، تيترازين tetrazine، وتتضمن 1، 2، 4، 5-تيترازين 1,2,4,5-tetrazine، بيروليدين pyrrolidine، بيبريدين piperidine، بييرازين piperazine، مورفولين morpholine، آزيتيدين azetidine، تيترا هيدروبيران tetrahydropyran، تيترا هيدرو فيوران tetrahydrofuran، دايوكسان dioxane، وما إلى ذلك. يمكن أيضًا أن يكون التعبير سايكليل غير متجانس هو C2 سايكليل غير متجانس C2 heterocyclyl، C2-C3 سايكليل غير متجانس C2-C3 heterocyclyl، C2-C4 سايكليل غير متجانس C2-C4 heterocyclyl، C2-C5 سايكليل غير متجانس C2-C5 heterocyclyl، C2-C6 سايكليل غير متجانس C2-C6 heterocyclyl، C2-C7 سايكليل غير متجانس C2-C7 heterocyclyl، C2-C8 سايكليل غير متجانس C2-C8 heterocyclyl، C2-C9 سايكليل غير متجانس C2-C9 heterocyclyl، C2-C10 سايكليل غير متجانس C2-C10 heterocyclyl، C2-C11 سايكليل غير متجانس C2-C11 heterocyclyl، وما إلى ذلك وصولاً إلى C2-C18 سايكليل غير متجانس C2-C18 heterocyclyl. على سبيل المثال، يشتمل C2 سايكليل غير متجانس على مجموعة بها ذرتي كربون وذرة غير متجانسة واحدة على الأقل، وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، أزيريدنيل aziridinyl، داي أزيديدينيل diazetidinyl، داي هيدرو داي أزيثيل dihydrodiazetyl، أوكسيرانيل oxiranyl، ثيرانيل thiiranyl، وما إلى ذلك. بصورة بديلة، على سبيل المثال، يشتمل C5 سايكليل غير متجانس C5 heterocyclyl على مجموعة بها خمس ذرات كربون وذرة غير متجانسة واحدة على الأقل، وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، بيبريدينيل piperidinyl، تيترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، تيترا هيدرو ثيوبيرانيل

tetrahydrothiopyranyl، داي آزيبانيل diazepanyl، بيريدينيل، وما إلى ذلك. من المفهوم أنه يمكن ربط مجموعة سايكليل غير متجانسة إما من خلال ذرة غير متجانسة في الحلقة، متى أمكن ذلك من الناحية الكيميائية، أو واحدة من ذرات الكربون المشتملة على حلقة سايكليل غير متجانس.

يشير التعبير "حلقة غير متجانسة ثنائية الحلقة bicyclic heterocycle" أو "سايكليل غير متجانس

ثنائي الحلقة bicyclic heterocyclyl"، كما هو مستخدم هنا إلى نظام حلقة تكون واحدة على الأقل 5

من ذرات الحلقة فيها غير الكربون. يشمل سايكليل غير متجانس ثنائي الحلقة أنظمة الحلقة حيث تلتحم حلقة أروماتية مع حلقة أروماتية أخرى، أو حيث تلتحم حلقة أروماتية مع حلقة غير أروماتية.

يشمل سايكليل غير متجانس ثنائي الحلقة أنظمة حلقة حيث تلتحم حلقة بنزين مع حلقة بها 5 أو 6

ذرات تحتوي على 1، أو 2، أو 3 ذرات غير متجانسة حلقة أو حيث تلتحم حلقة بيريدين بحلقة بها

5 أو 6 ذرات تحتوي على 1، أو 2 أو 3 ذرات غير متجانسة حلقة. تتضمن المجموعات الحلقية 10

غير المتجانسة ثنائية الحلقة، على سبيل المثال وليس الحصر، إندوليل، أندازوليل، بيرازولو [1، 5]-

[a بيريدينيل pyrazolo[1,5-a]pyridinyl، بنزو فيورانيل، كوينولينيل، كوينوكسالينيل quinoxalinyl،

1، 3-بنزو دايبوكسوليل 1,3-benzodioxolyl، 2، 3-داي هيدرو-1، 4-بنزو دايبوكسينيل 2,3-

3,4-dihydro-2H-chromenyl، 3، 4-داي هيدرو-2H-كرومينيل dihydro-1,4-benzodioxinyl،

1H -بيرازولو [4، 3-c] بيريدين-3-يل 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl؛ 1H -بيرولو [3، 10

b-2] بيريدين-3-يل 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl؛ و 1H -بيرازولو [3، 2-b] بيريدين-3-

يل 1H-pyrazolo[3,2-b]pyridin-3-yl.

يشير التعبير "سايكلو أكيل غير متجانس" كما هو مستخدم هنا إلى نظام حلقة أليفاتي، غير مشبع

جزئيًا أو مشبع بالكامل، به 3 إلى 14 ذرة حلقة، تتضمن حلقات أحادية بها 3 إلى 8 ذرات وأنظمة

حلقة ثنائية وثلاثية الحلقة bi- and tricyclic. تتضمن الأنظمة الحلقية لسايكلو أكيل غير متجانس 20

واحدة إلى أربع ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من الأكسجين، والنيتروجين، وسلفر،

حيث يمكن أكسدة ذرة غير متجانسة من النيتروجين وسلفر على نحو اختيار ويمكن استبدال ذرة

غير متجانسة من النيتروجين. تتضمن أمثلة مجموعات سايكلو أكيل غير متجانسة، على سبيل

المثال وليس الحصر، بيروليدينيل pyrrolidinyl، بيرازولينيل pyrazolinyl، بيرازوليدينيل

pyrazolidinyl، إيميدازولينيل imidazolinyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيريدينيل 25

piperidinyl، بيرازينيل piperazinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل

isoxazolidinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، وتيترا هيدرو فيوريل tetrahydrofuryl.

تم تجسيد التعبير "هيدروكسي" أو "هيدروكسيل" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —OH .
تم تجسيد التعبير "كيتون" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $\text{A}^1\text{C(O)A}^2$ ، حيث يمكن أن تعبر كل من A^1 و A^2 ، على حدة، عن ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا.
تم تجسيد التعبير "أزيد" أو "أزيدو" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —N_3 .
تم تجسيد التعبير "نيترو" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —NO_2 .
تم تجسيد التعبير "نيتريل nitrile" أو "سيانو" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —CN أو $\text{C}\equiv\text{N}$ 10

تم تجسيد التعبير "سيليل" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $\text{—SiA}^1\text{A}^2\text{A}^3$ ، حيث يمكن أن تعبر كل من A^1 ، A^2 ، و A^3 ، على حدة، عن الهيدروجين أو ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكوكسي، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا.
تم تجسيد التعبير "سلفو- أوكسو" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —S(O)A^1 ، $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$ ، $\text{—OS(O)}_2\text{OA}^1$ ، أو $\text{—OS(O)}_2\text{OA}^1$ 15، حيث قد تعبر A^1 عن الهيدروجين أو ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا. طوال تلك المواصفات "S(O)" هي تدوين مختزل لـ S=O . تم استخدام التعبير "سلفونيل sulfonyl" هنا للإشارة إلى مجموعة سلفو- أوكسو التي تم تجسيدها بواسطة الصيغة $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$ ، حيث قد تكون A^1 عبارة عن الهيدروجين أو ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا. تم تجسيد التعبير "سلفون sulfone" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $\text{A}^1\text{S(O)}_2\text{A}^2$ ، حيث قد تعبر A^1 و A^2 ، على حدة، عن ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا. تم تجسيد التعبير "سلفوكسيد sulfoxide" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة $\text{A}^1\text{S(O)A}^2$ ، حيث قد تعبر A^1 و A^2 ، على حدة، عن ألكيل، سايكلو ألكيل، ألكنيل، سايكلو ألكنيل، ألكاينيل، سايكلو ألكاينيل، أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة كما تم الوصف هنا. 20
25
تم تجسيد التعبير "ثيول" كما هو مستخدم هنا بواسطة الصيغة —SH .

يمكن أن تمتلك "R¹"، "R²"، "R³"، "Rⁿ"، حيث n هي عدد صحيح، كما هو مستخدم هنا، على حدة، واحدة أو أكثر من المجموعات المدرجة أعلاه. على سبيل المثال، إذا كانت R¹ هي مجموعة ألكيل مستقيمة السلسلة، يمكن على نحو اختياري استبدال واحدة من ذرات الهيدروجين من مجموعة الألكيل على نحو اختياري بمجموعة هيدروكسيل، مجموعة ألكوكسي، مجموعة ألكيل، هاليد، وما إلى ذلك. 5
بالاعتماد على المجموعات المختارة، يمكن تضمين مجموعة أولى ضمن مجموعة ثانية، أو على نحو بديل، يمكن أن تكون المجموعة الأولى متدلالية (أي، مرتبطة) بالمجموعة الثانية. على سبيل المثال، مع التعبير "مجموعة ألكيل تشتمل على مجموعة أمينو"، يمكن تضمين مجموعة الأمينو داخل السلسلة الرئيسية من مجموعة ألكيل. على نحو بديل، يمكن ربط مجموعة الأمينو بالسلسلة الرئيسية من مجموعة ألكيل. تحدد طبيعة المجموعة (المجموعات) التي تم اختيارها ما إذا كانت المجموعة الأولى مطمورة أو مرتبطة بالمجموعة الثانية. 10

كما تم الوصف هنا، قد تحتوي مركبات الاختراع على أشطار "بها استبدال اختياري". بشكل عام، يعني التعبير "به استبدال"، سواء تسبقها "على نحو اختياري" أو لا، أنه يتم استبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بالشرط المحدد بمجموعة استبدال ملائمة. ما لم يوضح خلاف ذلك، يمكن أن يكون لمجموعة "بها استبدال اختياري" مجموعة استبدالاً ملائمة عند كل موضع يمكن استبداله من المجموعة، وعند استبدال أكثر من موضع واحد في أي بنية بأكثر من مجموعة استبدال واحدة تم اختيارها من مجموعة محددة، يمكن أن تكون مجموعة الاستبدال إما مماثلة أو مختلفة عند كل موضع. يفضل أن تكون توليفات مجموعات الاستبدال المتصورة بواسطة الاختراع الحالي هي تلك التي تؤدي إلى تكوين مركبات ممكنة من الناحية الكيميائية أو مستقرة. من المتصور أيضاً أنه، في بعض الجوانب، ما لم يوضح خلاف ذلك صراحة، يمكن أيضاً استبدال مجموعات الاستبدال المفردة بصورة اختيارية (أي، أيضاً بها استبدال أو لا يوجد بها استبدال). 20

يشير التعبير "مستقر"، كما هو مستخدم هنا، إلى مركبات لا يتم إبدالها بصورة كبيرة عند التعرض إلى ظروف تسمح بإنتاجها، والكشف عنها، وفي بعض الجوانب، استخلاصها، وتنقيتها، واستخدامها لواحد أو أكثر من الأغراض التي تم الكشف عنها هنا.

تكون مجموعات الاستبدال أحادية التكافؤ الملائمة على ذرة كربون يمكن استبدالها من مجموعة "بها استبدال اختياري" هي على حدة هالوجين؛ (CH₂)₀₋₄R^o؛ -(CH₂)₀₋₄OR^o؛ -O(CH₂)₀₋₄R^o؛ -O- 25
(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o؛ (CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂؛ -(CH₂)₀₋₄SR^o؛ -(CH₂)₀₋₄Ph، التي يمكن استبدالها

- بـ R° ؛ $-CH=CHPh$ ، التي يمكن استبدالها بـ R° ؛ $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ - بيريديل $-(CH_2)_0$ -
- بـ R° ؛ $4O(CH_2)_{0-1}$ -pyridyl التي يمكن استبدالها بـ R° ؛ $-NO_2$ ؛ $-CN$ ؛ $-N_3$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ؛
- بـ R° ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ؛
- بـ R° ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 5
- بـ R° ؛ $4C(O)R^\circ$ ؛ $-C(S)R^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ؛
- بـ R° ؛ $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ؛ $SC(S)SR^\circ$ ، $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ؛
- بـ R° ؛ $4C(O)NR^\circ_2$ ؛ $-C(S)NR^\circ_2$ ؛ $-C(S)SR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ؛ $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ؛
- بـ R° ؛ $C(O)C(O)R^\circ$ ؛ $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ؛ $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ؛ $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 10
- بـ R° ؛ $4S(O)R^\circ$ ؛ $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ؛ $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ؛ $-N(OR^\circ)R^\circ$ ؛ $-C(NH)NR^\circ_2$ ؛
- بـ R° ؛ $P(O)_2R^\circ$ ؛ $-P(O)R^\circ_2$ ؛ $-OP(O)R^\circ_2$ ؛ $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ؛ $-SiR^\circ_3$ ؛ $-(C_{1-4})$ ألكايلين مستقيم alkylene مستقيم
- أو متفرع) $O-N(R^\circ)_2$ ؛ أو $-(C_{1-4})$ ألكايلين مستقيم أو متفرع) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ ، حيث يمكن استبدال
- كل R° كما سيتحدد فيما يلي وتكون على حدة الهيدروجين، C_{1-6} أليفاتي، $-CH_2Ph$ ، $-O(CH_2)_0$ -
- $1Ph$ ، $-CH_2-$ (حلقة أريل غير متجانس بها 5 - 6 ذرات)، أو مشبعة بها 5 - 6 ذرات، أو غير مشبعة
- جزئيًا، أو حلقة أريل بها 0 - 4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين،
- أو الأكسجين، أو سلفر، ورغماً من التعريف السابق، يشكل حدثين منفصلين لـ R° ، يتم اعتبارهما
- مع الذرة (الذرات) الدخيلة لها، حلقة بها 3 - 12 ذرة غير مشبعة، أو غير مشبعة جزئيًا، أو أريل
- أحادية أو ثنائية الحلقة بها 0 - 4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين،
- أو الأكسجين، أو سلفر، ويمكن استبدالها كما سيتحدد فيما يلي. 20
- تكون مجموعات الاستبدال أحادية التكافؤ monovalent الملائمة على R° (أو الحلقة المتكونة بواسطة
- أخذ حدثين منفصلين من R° مع الذرات الدخيلة لها)، على حدة هالوجين، $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ،
- $-(haloR^\bullet)$ ، $-(CH_2)_{0-2}OH$ ، $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ، $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ، $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)$ ، $-N_3$ ، $-CN$ ،
- $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ، $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ، $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ، $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ، $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ،
- $2SH$ ، $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ، $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ، $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ، $-NO_2$ ، $-SiR^\bullet_3$ ، 25
- $OSiR^\bullet_3$ ، $-C(O)SR^\bullet$ ، $-(C_{1-4})$ ألكايلين مستقيم أو متفرع) $C(O)OR^\bullet$ ، أو $-SSR^\bullet$ حيث تكون كل

R° لا يوجد بها استبدال أو متى سبقتها "هالو" يتم استبدالها فقط بواحدة أو أكثر من ذرات هالوجين، ويتم اختيار كل منها على حدة من C₁₋₄ أليفاتي، -CH₂Ph، -O(CH₂)₀₋₁Ph، أو حلقة مشبعة بها 5-6 ذرات، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها 0-4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر. تتضمن مجموعات الاستبدال ثنائية التكافؤ divalent الملائمة على ذرة كربون مشبعة من R° كل من O= و S=.

5 تتضمن مجموعات الاستبدال ثنائية التكافؤ الملائمة على ذرة كربون مشبعة من مجموعة "بها استبدال اختياري" ما يلي: O=، S=، =NNR₂^{*}، =NNHC(O)R^{*}، =NNHC(O)OR^{*}، =NNHS(O)₂R^{*}، =NR^{*}، =NOR^{*}، -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O-، أو -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S-، حيث تم اختيار كل حدوث منفصل من R^{*} من الهيدروجين، C₁₋₆ أليفاتي وقد يتم استبداله كما سيتحدد فيما يلي، أو مشبعة بها 5-6 ذرات، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها 0-4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر. تتضمن مجموعات الاستبدال ثنائية التكافؤ المرتبطة بذرات كربون يمكن استبدالها قريبة من مجموعة "بها استبدال اختياري": -O(CR^{*})₂-O-، حيث تم اختيار كل حدوث منفصل من R^{*} من الهيدروجين، C₁₋₆ أليفاتي ويمكن استبداله كما سيتحدد فيما يلي، أو مشبعة بها 5-6 ذرات لا يوجد بها استبدال، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها 0-4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر.

10 تتضمن مجموعات الاستبدال الملائمة على المجموعة الأليفاتية من R^{*} هالوجين، -R^{*}، -(haloR^{*})، -OH، -OR^{*}، -O(haloR^{*})، -CN، -C(O)OH، -C(O)OR^{*}، -NH₂، -NHR^{*}، -NR₂^{*}، أو -NO₂، حيث تكون كل R^{*} لا يوجد بها استبدال أو متى سبقتها "هالو" يتم استبدالها فقط بواحدة أو أكثر من ذرات الهالوجين، وتكون على حدة C₁₋₄ أليفاتي، -CH₂Ph، -O(CH₂)₀₋₁Ph، أو مشبعة به 5-6 ذرات، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها 0-4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر.

20 تتضمن مجموعات الاستبدال الملائمة على نيتروجين قابل للاستبدال من مجموعة "بها استبدال اختياري" كل من R[†]، -NR₂[†]، -C(O)R[†]، -C(O)OR[†]، -C(O)C(O)R[†]، -C(O)CH₂C(O)R[†]، -S(O)₂R[†]، -S(O)₂NR₂[†]، -C(S)NR₂[†]، -C(NH)NR₂[†]، أو -N(R[†])S(O)₂R[†]؛ حيث تعبر كل من R[†] على حدة عن الهيدروجين، C₁₋₆ أليفاتي يمكن استبداله كما سيتحدد فيما يلي، -OPh لا يوجد به استبدال، أو مشبعة بها 5-6 ذرات لا يوجد بها استبدال، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها

0- 4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر، أو رغم التعريف السابق، يشكل حدوثين منفصلين من R^+ ، مع الذرة (الذرات) الدخيلة لها حلقة غير مشبعة 3- 12 ذرات مشبعة، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل أحادية أو ثنائية الحلقة بها 0- 4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر.

5 تكون مجموعات الاستبدال الملائمة على المجموعة الأليفاتية من R^+ هي على حدة هالوجين، - R^+ ، $-(haloR^+)$ ، $-OH$ ، $-OR^+$ ، $-O(haloR^+)$ ، $-CN$ ، $-C(O)OH$ ، $-C(O)OR^+$ ، $-NH_2$ ، $-NHR^+$ ، $-NR_2^+$ ، أو $-NO_2$ ، حيث تكون كل R^+ لا يوجد بها استبدال أو متى سبقتها "هالو" يتم استبدالها فقط بواحدة أو أكثر من ذرات الهالوجين، وتكون على حدة C_{1-4} أليفاتية، $-CH_2Ph$ ، $O(CH_2)_{0-1}Ph$ ، أو مشبعة بها 5- 6 ذرات، غير مشبعة جزئياً، أو حلقة أريل بها 0- 4 ذرات غير متجانسة تم اختيار كل منها على حدة من النيتروجين، أو الأكسجين، أو سلفر.

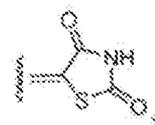
10 يشير التعبير "مجموعة تاركة leaving group" إلى ذرة (أو مجموعة من الذرات) ذات قدرة سحب إلكترون يمكن إزاحتها كأنواع مستقرة، وأخذ معها الإلكترونات الرابطة. تتضمن أمثلة المجموعات التاركة الملائمة هاليدات وسلفونات إسترات sulfonate esters، وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، ترايفلاتات triflate، ميسيلات mesylate، توسيلات tosylate، وبروسيلات brosylate.

15 تشير التعبيرات "مجموعة قابلة للتحلل بالماء hydrolysable group" و"شطر قابل للتحلل بالماء hydrolysable moiety" إلى مجموعة وظيفية يمكنها الخضوع إلى التحلل بالماء، على سبيل المثال، تحت ظروف قاعدية أو حمضية. تتضمن أمثلة الوحدات البنائية القابلة للتحلل بالماء، على سبيل المثال وليس الحصر، هاليدات حمض، أحماض كربوكسيلية منشّطة، ومجموعات حماية متنوعة معروفة في المجال (انظر، على سبيل المثال، "Protective Groups in Organic Synthesis," T. (W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

20 يحدد التعبير "وحدة بنائية عضوية organic residue" وحدة بنائية تحتوي على كربون، أي، وحدة بنائية تشتمل على ذرة كربون واحدة على الأقل، وتتضمن على سبيل المثال وليس الحصر، مجموعات تحتوي على الكربون، أو وحدات بنائية، أو شقوق محددة أعلاه. يمكن أن تحتوي وحدات بنائية عضوية على ذرات غير متجانسة متنوعة، أو يتم ربطها بجزء آخر من خلال ذرة غير متجانسة، وتتضمن الأكسجين، النيتروجين، سلفر، فوسفور، أو ما إلى ذلك. تتضمن أمثلة الوحدات البنائية العضوية على سبيل المثال وليس الحصر، ألكيل أو مجموعات ألكيل بها استبدال، ألكوكسي أو

ألكوكسي به استبدال، أو أمينو به استبدال أحادي أو ثنائي، مجموعات أميد، وما إلى ذلك. يمكن على نحو مفضل أن تشمل الوحدات البنائية العضوية على 1 إلى 18 ذرة كربون، 1 إلى 15، ذرة كربون، 1 إلى 12 ذرة كربون، 1 إلى 8 ذرة كربون، 1 إلى 6 ذرة كربون، أو 1 إلى 4 ذرة كربون. في جانب آخر، قد تشمل وحدة بنائية عضوية على 2 إلى 18 ذرة كربون، 2 إلى 15، ذرة كربون، 2 إلى 12 ذرة كربون، 2 إلى 8 ذرة كربون، 2 إلى 4 ذرة كربون، أو 2 إلى 4 ذرة كربون.

وهناك مرادف وثيق الصلة للتعبير "وحدة بنائية" وهو التعبير "شِق"، والذي كما هو مستخدم في المواصفات وعناصر الحماية النهائية، يشير إلى شظية، أو مجموعة، أو بنية أو بنية فرعية من جزيء تم وصفها هنا، وبغض النظر عن كيفية تحضير الجزيء. على سبيل المثال، يكون لشِق 2، 4-ثيازوليدين دايون 2,4-thiazolidinedione في مركب محدد البنية:



بغض النظر عما إذا كان يستخدم ثيازوليدين دايون thiazolidinedione لتحضير المركب أو لا. في بعض التجسيديات يمكن أيضًا تعديل الشِق (على سبيل المثال ألكيل) (أي، ألكيل به استبدال) بأن يرتبط به واحد أو أكثر من "شقوق مجموعة الاستبدال". لا يكون عدد الذرات في شِق ما حرج بالاختراع الحالي ما لم يوضح خلاف ذلك في موضع آخر هنا.

تحتوي "الشقوق العضوية"، كما تم تحديد التعبير واستخدامه هنا، على واحدة أو أكثر من ذرات الكربون. يمكن أن يكون لشِق عضوي، على سبيل المثال، 1-26 ذرة كربون، 1-18 ذرة كربون، 1-12 ذرة كربون، 1-8 ذرات كربون، 1-6 ذرات كربون، أو 1-4 ذرات كربون. في جانب آخر، يمكن أن يكون لشِق عضوي 2-26 ذرة كربون، 2-18 ذرة كربون، 2-12 ذرة كربون، 2-8 ذرات كربون، 2-6 ذرات كربون، أو 2-4 ذرات كربون. عادة ما يرتبط الهيدروجين لدى الشقوق العضوية ببعض على الأقل من ذرات الكربون بالشِق العضوي. من الأمثلة، لشِق عضوي التي لا تشمل على ذرات غير عضوية شِق 5، 6، 7، 8- تيترا هيدرو-2- نافثيل. في بعض التجسيديات، يمكن أن يحتوي شِق عضوي على 1- 10 ذرات غير متجانسة عشوية مرتبطة به أو فيه، وتتضمن هالوجينات، الأوكسجين، سلفر، النيتروجين، فوسفور، وما إلى ذلك. تتضمن أمثلة الشقوق العضوية على سبيل المثال وليس الحصر ألكيل، ألكيل به استبدال، سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل به استبدال، أمينو به استبدال أحادي، أمينو به استبدال ثنائي، سيانو، كربوكسي carboxy، كربوألوكوكسي carboalkoxy،

- ألكيل كربوكساميد alkylcarboxamide، ألكيل كربوكساميد alkylcarboxamide به استبدال، داي ألكيل كربوكساميد dialkylcarboxamide، داي ألكيل كربوكساميد به استبدال، ألكيل سلفونيل alkylsulfonyl، ألكيل سلفينيل alkylsulfinyl، ثيو ألكيل thioalkyl، ثيو هالو ألكيل thiohaloalkyl، ألكوكسي، ألكوكسي به استبدال، هالو ألكيل، هالو ألكوكسي haloalkoxy، أريل، أريل به استبدال، 5 أريل غير متجانس، حلقي غير متجانس، أو شقوق حلقة غير متجانسة بها استبدال، حيث تكون التعبيرات كما تم تحديدها في موضع آخر هنا. تتضمن بضعة أمثلة غير حصرية للشقوق العضوية التي تتضمن ذرات غير متجانسة شقوق ألكوكسي، شقوق تراي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy، شقوق أسيتوكسي acetoxy، شقوق داي ميثيل أمينو dimethylamino وما إلى ذلك.
- لا تحتوي "الشقوق غير العضوية"، كما تم تعريف التعبير واستخدامه هنا، على ذرات كربون وبالتالي 10 تشمل فقط على ذرات غير الكربون. تشمل الشقوق غير العضوية على توليفات مرتبطة من الذرات التي تم اختيارها من الهيدروجين، النيتروجين، الأكسجين، السيليكون silicon، فوسفور، سلفر، سيلينيوم selenium، وهالوجينات halogens مثل الفلور، الكلور، البروم، واليود، التي يمكن أن توجد كل على حدة أو ترتبط معًا في التوليفات المستقرة كيميائيًا لها. يكون للشقوق غير العضوية 10 أو أقل، ويفضل واحدة إلى ستة أو واحدة إلى أربع ذرات غير عضوية كما هو مذكور أعلاه مرتبطة معًا. 15 تتضمن أمثلة الشقوق غير العضوية، على سبيل المثال وليس الحصر، أمينو، هيدروكسي، هالوجينات، نيترو، ثيول، سلفات، فوسفات، وشقوق غير عضوية معروفة بصورة شائعة مماثلة. لا يرتبط داخل الشقوق غير العضوية العناصر المعدنية بالجدول الدوري (مثل معادن قلوية alkali metals، معادن أرضية قلوية alkaline earth metals، معادن انتقالية transition metals، معادن لانثانيد lanthanide metals، أو معادن أكتينيد actinide metals)، رغم أنه أحيانًا تستخدم الأيونات المعدنية ككاتيون cation مقبول صيدليًا للشقوق غير العضوية الأنيونية anionic inorganic radicals 20 مثل سلفات sulfate، فوسفات، أو شق غير عضوي أنيوني مشابه. لا تشمل الشقوق غير العضوية على عناصر شبه معدنية metalloids elements مثل بورون boron، الألومنيوم aluminum، الجاليوم gallium، جيرمانيوم germanium، الزرنيخ arsenic، القصدير tin، الرصاص lead، أو تيلوريوم tellurium، أو عناصر الغاز النبيلة noble gas elements، ما لم يوضح خلاف ذلك صراحة في 25 موضع آخر.

قد تحتوي المركبات التي تم وصفها هنا على واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة و، على ذلك، تعزز بصورة محتملة من أيزومرات سيس /cis ترانس (E/Z) trans، إلى جانب أيزومرات توافقية conformational isomers أخرى. ما لم يتقرر خلاف ذلك، يتضمن الاختراع كل تلك الأيزومرات المحتملة، إلى جانب خلائط من تلك الأيزومرات.

5 ما لم يتقرر خلاف ذلك، تصوّر صيغة ذات روابط كيميائية موضحة فقط كخطوط متصلة وليس كإسفين أو خطوط شريطية كل أيزومر محتمل، على سبيل المثال، كل متشاكل enantiomer ومزدوج تجاسم diastereomer، وخليط من الأيزومرات، مثل خليط راسيمي racemic أو سكاليمي scalemic. يمكن أن تحتوي المركبات التي تم وصفها هنا على واحد أو أكثر من المراكز غير المتماثلة وعى ذلك، تعزز بصورة محتملة من مزدوجات التجاسم diastereomers والأيزومرات الضوئية optical isomers. ما لم يوضح العكس، يتضمن الاختراع الحالي كل مزدوجات التجاسم المحتملة تلك إلى جانب الخلائط الراسيمية لها، ومتشاكلات متحللة نقية بصورة كبيرة لها، وكل الأيزومرات الهندسية geometric isomers المحتملة، وأملاح مقبولة صيدليًا منها. كما تم تضمين خلائط من متجاسمات، إلى جانب متجاسمات محددة معزولة. أثناء مسار إجراءات التخليق المستخدمة لتحضير تلك المركبات، أو عند استخدام إجراءات تشكيل راسيمات racemization أو إيبيمير epimerization المعروفة لأصحاب المهارة في المجال، يمكن أن تكون منتجات تلك الإجراءات خليط من المتجاسمات 15 stereoisomers.

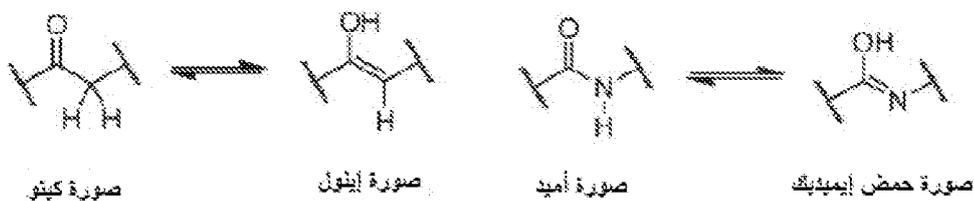
توجد العديد من المركبات العضوية في صور نشطة ضوئيًا تتمتع بالقدرة على تدوير مستوى الضوء مستقطب المستوى. عند وصف مركب نشط ضوئيًا، يتم استخدام السابقات D و L أو R و S للتعبير عن التصميم المطلق للجزء حول المركز (المراكز) الاستقطابية chiral center له. تم استخدام السابقات d و l أو (+) و (-) لتعيين علامة دوران الضوء مستقطب المستوى بواسطة المركب، مع 20 (-) تعني أن المركب أيسري التدوير levorotatory. يكون مركب تسبقه (+) أو d يميني الدوران dextrorotatory. لبنية كيميائية ما، تكون تلك المركبات، التي تسمى متجاسمات، مطابقة فيما عدا أنها صور طبق الأصل غير متراكبة لبعضها البعض. كما يمكن الإشارة إلى متجاسم محدد بأنه متشاكل، وعادة ما يسمى خليط من الأيزومرات كخليط تشاكلي. يُشار إلى خليط 50:50 من المتشاكلات بخليط راسيمي. يمكن أن يكون للعديد من تلك المركبات التي تم وصفها هنا واحد أو 25 أكثر من المراكز الاستقطابية وبالتالي قد توجد في صور تشاكلية مختلفة. عند الحاجة، يمكن تعيين

- كربون استقطابي بالعلامة النجمية (*). عند توضيح الروابط بالكربون الاستقطابي chiral carbon بخطوط مستقيمة في الصيغ التي تم الكشف عنها، من المفهوم أن قد تم تضمين كلا تشكيلات (R) و (S) للكربون الاستقطابي، ومن ثمّ متشاكلات وخلائط منها، ضمن الصيغة. كما هو مستخدم في المجال، عند الحاجة إلى تحديد التشكيل المطلق حول كربون استقطابي، يمكن توضيح واحدة من الروابط بالكربون الاستقطابي كإسفين (روابط بذرات فوق المستوى) ويمكن توضيح الأخرى كسلسلة أو إسفين من خطوط متوازية قصيرة (روابط بذرات أسفل المستوى). يمكن استخدام نظام Cahn-Ingold-Prelog لتعيين التشكيل (R) أو (S) لكربون استقطابي.
- 5
- تشتمل المركبات التي تم وصفها هنا على ذرات في كلا التوافر التناظري isotopic abundance الطبيعي لها وفي التوافر غير الطبيعي لها. يمكن أن تكون المركبات المكشوف عنها معلمة بالنظائر أو مركبات بها استبدال بالنظائر مطابقة لتلك التي تم وصفها، ولكن لحقيقة أنه يتم استبدال واحدة أو أكثر من الذرات بذرة بها كتلة ذرية أو عدد كتلي مختلف عن الكتلة الذرية أو العدد الكتلي الموجود بصورة نمطية في الطبيعة. تتضمن أمثلة النظائر isotopes التي يمكن تضمينها إلى مركبات الاختراع نظائر الهيدروجين، الكربون، النيتروجين، أو الأكسجين، الفوسفور، الفلور والكلور، مثل ^2H ، ^3H ، ^{13}C ، ^{14}C ، ^{15}N ، ^{18}O ، ^{17}O ، ^{35}S ، ^{18}F و ^{36}Cl ، على الترتيب. تشتمل المركبات أيضًا على عقاقير أولية منها، وأملاح مقبولة صيدليًا من تلك المركبات أو من العقاقير الأولية المذكورة التي تحتوي على النظائر المذكورة سابقًا و/ أو تكون نظائر من ذرات أخرى ضمن مجال الاختراع الحالي. تم تضمين بعض المركبات المعلمة بالنظائر isotopically-labeled للاختراع الحالي، على سبيل المثال تلك التي تم تضمين نظائر نشطة إشعاعيًا radioactive isotopes مثل ^3H و ^{14}C فيها، وتكون مفيدة في تجارب توزيع نسيج العقار و/ أو الركيزة substrate. تفضل النظائر المعالجة بالترينيوم Tritiated، أي، ^3H ، وكربون-14، أي، نظائر ^{14}C بصورة خاصة لسهولة تحضيرها والكشف عنها. علاوة على ذلك، يمكن أن يوفر الاستبدال بنظائر أثقل مثل الديوتريوم deuterium، أي، ^2H ، بعض المزايا العلاجية الناتجة عن ثبات تأييض أكبر، على سبيل المثال متزايد في نصف العمر في الخلية الحية أو متطلبات جرعات منخفضة، ومن ثمّ، قد يفضل في بعض الظروف. يمكن تحضير المركبات المعلمة بالنظائر بالاختراع الحالي وعقاقير أولية منها بصورة عامة بواسطة تنفيذ الإجراءات التالية، باستبدال مادة كاشفة معلمة بالنظائر متاحة بالفعل لمادة كاشفة غير معلمة بالنظائر.
- 10
- 15
- 20
- 25

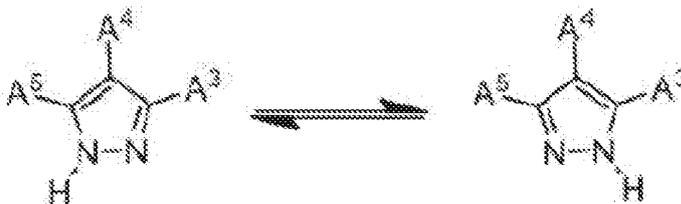
قد توجد المركبات التي تم وصفها في الاختراع كذوابة. في بعض الحالات، يكون المذيب المستخدم لتحضير الذوابة في محلول مائي aqueous solution، وبعد ذلك عادة ما يُشار إلى الذوابة باسم هيدرات hydrate. يمكن أن توجد المركبات كهيدرات، التي يمكن الحصول عليها، على سبيل المثال، بالتبلر من مذيب أو من محلول مائي. في هذا الصدد، يمكن دمج واحد، أو اثنين، أو ثلاثة أو أي رقم اعتباطي من جزيئات المذيب أو الماء مع المركبات وفقاً للاختراع لتكوين ذوابات وهيدرات. ما لم يوضح خلاف ذلك، يتضمن الاختراع كل تلك الذوابات المحتملة.

يعني التعبير "بلورة مشتركة co-crystal" ترابط فيزيائي لاثنتين أو أكثر من الجزيئات التي تتمتع بثباتها من خلال تفاعل غير تساهمي non-covalent interaction. يوفر واحد أو أكثر من مكونات هذا المعقد الجزيئي شبكة مستقرة في القالب البلوري crystalline lattice. في بعض الحالات، تم تضمين الجزيئات الدخيلة في القالب البلوري كأنهيدرات anhydrates أو ذوابات، انظر على سبيل المثال "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. تتضمن أمثلة البلورات المشتركة benzenesulfonic حمض p - تولوين سلفونيك p-toluenesulfonic acid وحمض بنزين سلفونيك acid.

يمكن أيضاً إدراك أنه يمكن أن توجد بعض المركبات التي تم وصفها هنا كتوازن للمائات الكيميائية tautomers. على سبيل المثال، قد توجد كيتونات ketones مع α - هيدروجين α -hydrogen في توازن من الصورة كيتو keto والصورة إينول enol.

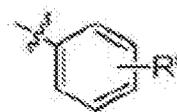


بالمثل، قد توجد أميدات مع N - هيدروجين N-hydrogen في توازن لصورة أميد وصورة حمض إيميديك imidic acid. في مثال آخر، يمكن أن توجد بيرازولات pyrazoles في اثنتين من الصور متماثلة التركيب tautomeric forms، لا يوجد بها استبدال عند N^1 ، A^3 و لا يوجد بها استبدال عند N^1 ، A^3 كما هو موضح فيما يلي.

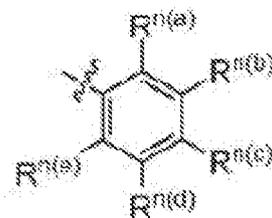


ما لم يتقرر خلاف ذلك، يتضمن الاختراع كل مماثلات التركيب المحتملة تلك. من المعروف أن المواد الكيميائية تشكل مواد صلبة توجد في حالات مختلفة من الترتيب وتسمى صور عديدة الأشكال أو تعديلات. يمكن أن تختلف التعديلات المختلفة لمادة عديدة الأشكال بصورة كبيرة في الخصائص الفيزيائية لها. قد توجد المركبات وفقاً للاختراع في صور عديدة الأشكال مختلفة، ويكون من المحتمل انتشار تعديلات محددة. ما لم يتقرر خلاف ذلك، يتضمن الاختراع كل تلك الصور عديدة الأشكال المحتملة.

في بعض الجوانب، يمكن تجسيد بنية مركب بواسطة الصيغة:



10 والمفهوم أنها مكافئة للصيغة:



حيث n هي نمطياً عدد صحيح. أي أنه، من المفهوم أن Rⁿ تعبر عن خمس مجموعات استبدال منفصلة، R^{n(a)}، R^{n(b)}، R^{n(c)}، R^{n(d)}، R^{n(e)}. ويقصد من "مجموعات استبدال منفصلة"، أنه يمكن تحديد كل مجموعة استبدال R على حدة. على سبيل المثال، إذا كانت R^{n(a)} في إحدى الحالات هي هالوجين، فإنه R^{n(b)} لا يلزم أن تكون هالوجين في تلك الحالة.

يمكن الحصول على بعض المواد، والمركبات، والتركيبات، والمكونات التي تم الكشف عنها هنا تجارياً أو تخليقها بسهولة باستخدام تقنيات معروفة بشكل عام لأصحاب المهارة في المجال. على سبيل المثال، تكون مواد البدء والمواد الكاشفة المستخدمة لتحضير المركبات والتركيبات التي تم الكشف عنها إما متاحة من موردين تجاريين مثل Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.),

Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), or Sigma (St. Louis, Mo.) أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة لأصحاب المهارة في المجال باتباع الإجراءات Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991) Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989) 5 March's Advanced Organic Chemistry, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991) Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) و (John Wiley and Sons, 4th Edition)

ما لم يتقرر خلاف ذلك صراحة، لا يقصد بأي حال أن الطريقة الموضحة هنا تعتبر أنها تستلزم إجراء خطوات بترتيب محدد. بالتالي، عندما لا يذكر عنصر حماية طريقة فعليًا الترتيب المتبع للخطوات أو لم يتقرر تحديدًا بصورة أخرى في عناصر الحماية أو المواصفات أن الخطوات تقتصر على ترتيب محدد، فإنه لا يقصد بأي حال من الأحوال الإشارة إلى ترتيب، في أي جانب. وينطبق ذلك على أي أساس غير صريح محتمل تفسيريًا، ويتضمن: أمور منطقية تتعلق بترتيب الخطوات أو سير التشغيل؛ معنى صريح مشتق من التنظيم النحوي أو علامات التنقيط؛ وعدد أو نوع التجسيديات التي تم وصفها في المواصفات. 10 15

تم الكشف عن المكونات المستخدمة لتحضير تركيبات الاختراع إلى جانب التركيبات نفسها المستخدمة ضمن الطرق التي تم الكشف عنها. تم الكشف عن تلك المواد وغيرها هنا، ومن المفهوم أنه عند الكشف عن التوليفات، والمجموعات الفرعية، والتفاعلات، والمجموعات، وما إلى ذلك لتلك المواد أنه بينما لم يتم الكشف صراحة عن الإشارة المحددة لكل توليفة مفردة ومجموعة متنوعة وتبديل تلك المجموعات، غير أنه قد تم تصور ووصف كل منها تحديدًا هنا. على سبيل المثال، في حالة الكشف عن مركب محدد ومناقشته ومناقشة عدد من التعديلات التي يمكن إجراؤها على عدد الجزيئات وتتضمن المركبات، تم تحديدًا تصور كل توليفة وإبدال للمركب والتعديلات المحتملة ما لم يوضح خلاف ذلك. على ذلك، في حالة الكشف عن فئة من الجزيئات A، وB، وC إلى جانب فئة من الجزيئات D، وE، وF ومثال على جزيء توليفي، تم الكشف عن A-D، فإن حتى لو لم يتم الكشف بصورة مفردة عن كل منهم فإنه يتم تصور كل منهم على حدة و بصورة مجموعة بمعنى أنه يعتبر أنه قد تم الكشف عن التوليفات، A-E، A-F، B-D، B-E، B-F، C-D، C-E، C-F. بالمثل، تم 20 25

أيضًا الكشف عن أي مجموعة فرعية أو توليفة من تلك. على ذلك، على سبيل المثال، يعتبر أنه قد تم الكشف عن المجموعة الفرعية لـ A-E، B-F، و C-E. ينطبق هذا المفهوم على كل جوانب هذا الطلب وتتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، الخطوات في طرق تحضير واستخدام تركيبات الاختراع. على ذلك، إذا كان هناك نطاق من الخطوات الإضافية التي يمكن إجراؤها فإنه من المفهوم أنه يمكن إجراء كل خطوة من تلك الخطوات الإضافية مع أي تجسيد أو توليفة تجسيديات طرق الاختراع.

5 من المفهوم أن التركيبات التي تم الكشف عنها تتمتع بعض الوظائف. يكشف الاختراع الحالي عن بعض المتطلبات البنوية لإجراء الوظائف التي تم الكشف عنها، ومن المفهوم أن هناك نطاق من البنيات التي يمكنها إجراء نفس الوظيفة المرتبطة بالبنيات التي تم الكشف عنها، وأن تلك البنيات تحقق نفس النتيجة نمطيًا.

10 ب. المركبات

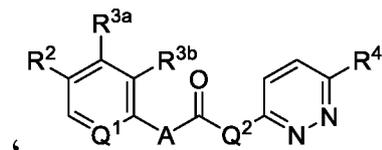
في أحد الجوانب، تم الكشف عن مركبات مفيدة لعلاج أو منع اضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز مثل، على سبيل المثال، التتس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز ومرض السكر. في جانب آخر، تبدي المركبات التي تم الكشف عنها تعديل لنشاط بانتوثينات كيناز. وفي جانب آخر، تبدي المركبات التي تم الكشف عنها تثبيط لنشاط بانتوثينات كيناز. وفي جانب آخر، تبدي المركبات التي تم الكشف عنها تنشيط لنشاط بانتوثينات كيناز.

15 في أحد الجوانب، تكون مركبات الاختراع مفيدة لعلاج أو منع الاضطرابات المرتبطة بخلل وظائف بانتوثينات كيناز وأمراض أخرى تساهم فيها مركبات بانتوثينات كيناز أو مستويات مبدلة من للإنزيم المشترك A وإسترات الإنزيم المشترك A، كما سيتم الوصف بصورة أكبر هنا.

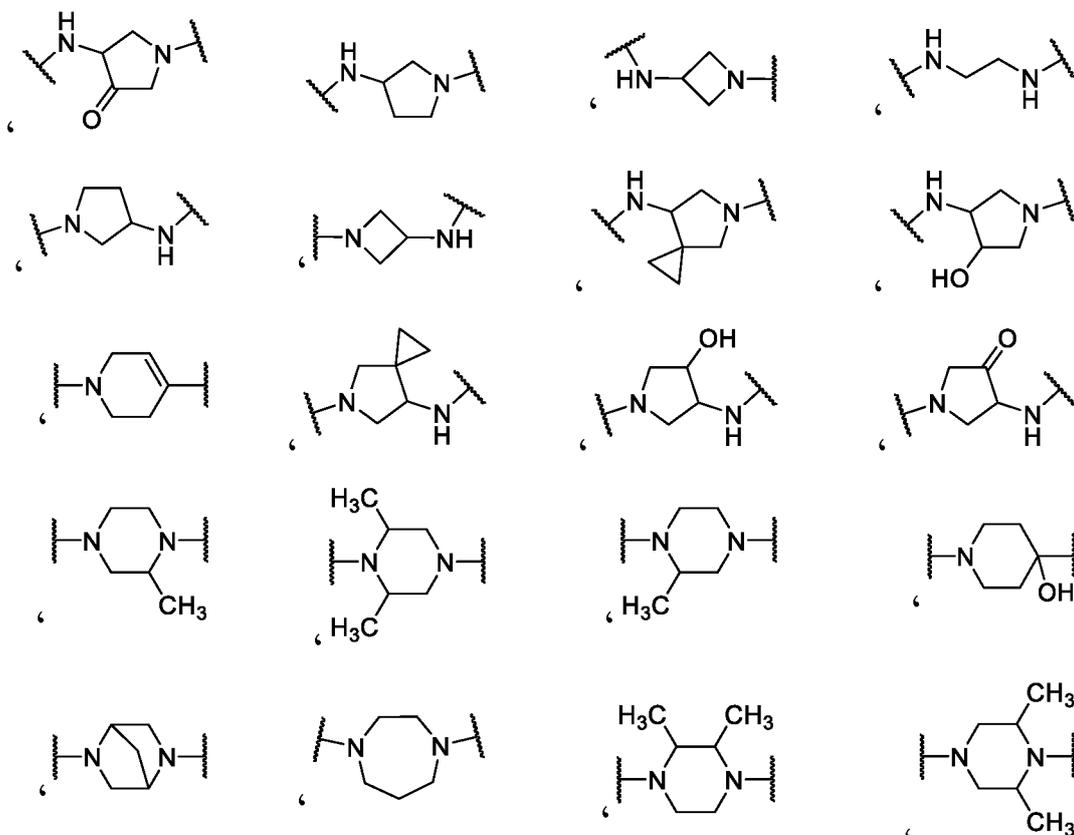
20 من المتصور أنه يمكن استبدال كل مشتق تم الكشف عنه على نحو اختياري. من المتصور أيضًا أنه يمكن على نحو اختياري حذف أي واحد أو أكثر من المشتقات من الاختراع. من المفهوم أنه يمكن توفير المركب الذي تم الكشف عنه بواسطة الطرق التي تم الكشف عنها. من المفهوم أيضًا أنه يمكن استخدام المركبات التي تم الكشف عنها في طرق الاستخدام التي تم الكشف عنها.

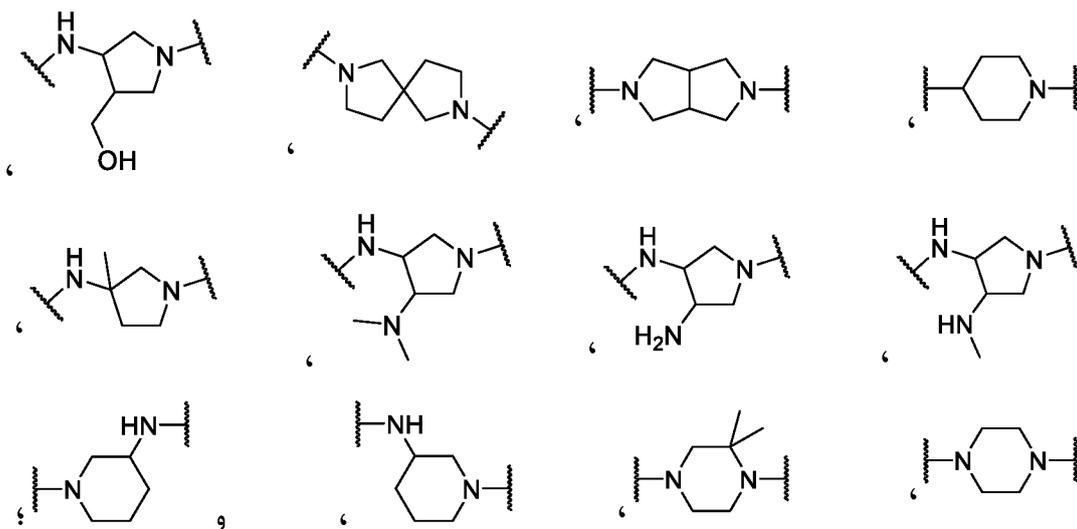
1. البنية

25 في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي CH؛
 وحيث يتم اختيار R² من -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي،
 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبيل، سايكلو
 بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري 5
 ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، وC1-C4 ألكوكسي؛
 أو حيث تكون Q¹ عبارة عن N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي،
 C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-
 C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبيل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو
 بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل
 منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، وC1-C4 ألكوكسي؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:

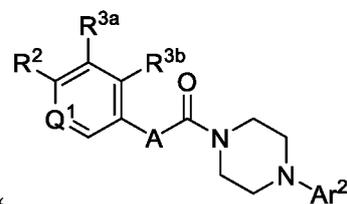




حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-OH$ ، $C1-C4$ ألكوكسي، و $C1-C4$ ألكيل؛ وحيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، هالوجين، $-CN$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و NO_2 ، أو ملح منها مقبول صيدلياً.

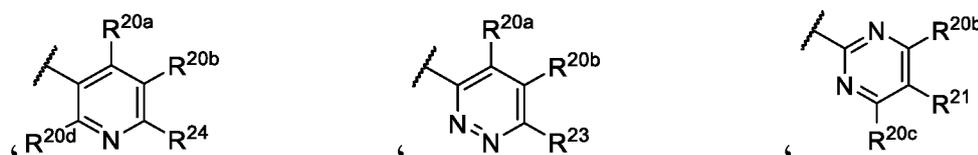
في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

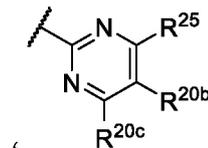
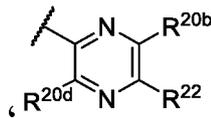
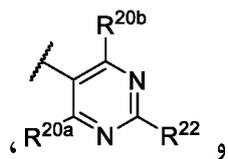
5



حيث يتم اختيار A من O ، CO ، CH_2 ، CF_2 ، NH ، $N(CH_3)$ و $CH(OH)$ ؛ حيث يتم اختيار Q^1 من N و CH ؛ حيث يتم اختيار R^2 من $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، سايكلو بروبيل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$ ألكوكسي؛ يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$ ألكوكسي؛ حيث Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

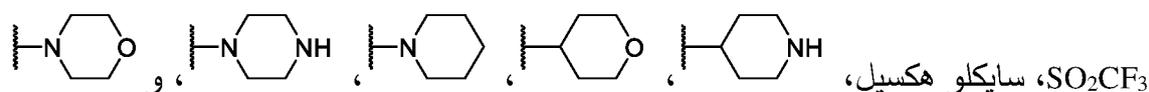
10





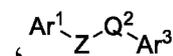
حيث يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-CN$ ، $-NO_2$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكيل أمينو، $C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C4$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل؛ حيث يتم اختيار R^{21} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و Cy^1 ؛ حيث يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من حلقة، حلقة

غير متجانسة، أريل، وأريل غير متجانس وبها استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو؛ حيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ حيث يتم اختيار R^{23} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ حيث يتم اختيار R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ حيث يتم اختيار R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ أو ملح مقبول صيدلياً منها.

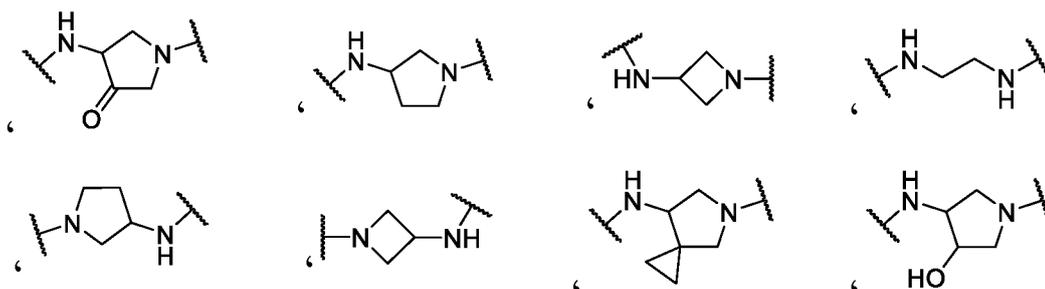


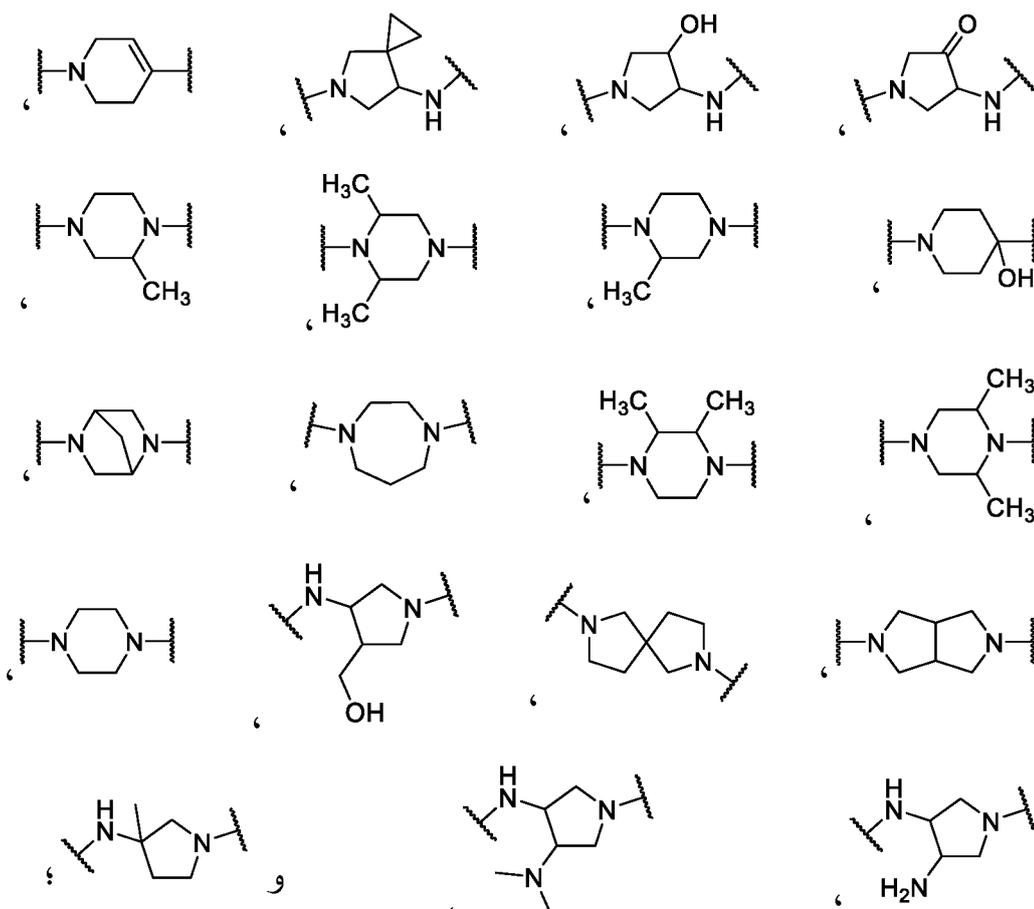
؛ حيث يتم اختيار R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ شرط أنه إذا كانت A هي NH أو $N(CH_3)$ فإن R^{24} لا تكون عبارة عن $-NO_2$ ؛ وحيث يتم اختيار R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ؛ أو ملح مقبول صيدلياً منها.

15 في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

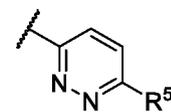
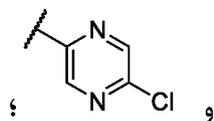


حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



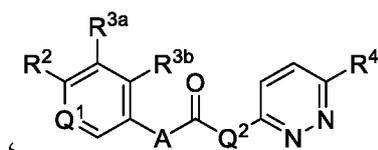


حيث يتم اختيار Z من CH_2SO_2 ، CO ، CH_2CO ، COCH_2 ، CF_2CO ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ ، $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$ و $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ، NHCO ، SO_2 و به استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-\text{NO}_2$ ، $-\text{CN}$ ، $-\text{OH}$ ، $-\text{SH}$ ، $-\text{NH}_2$ ، $\text{C}1-\text{C}8$ ألكيل غير حلقي، $\text{C}1-\text{C}8$ ألكيل غير حلقي، $\text{C}1-\text{C}8$ هيدروكسي ألكيل، $\text{C}1-\text{C}8$ مونو هالو ألكيل، $\text{C}1-\text{C}8$ بولي هالو ألكيل، $\text{C}1-\text{C}8$ بولي هالو ألكوكسي، $\text{C}1-\text{C}8$ مونو هالو ألكوكسي، $\text{C}1-\text{C}8$ بولي هالو ألكوكسي، $\text{C}1-\text{C}8$ ألكيل أمينو غير حلقي، $(\text{C}1-\text{C}8)(\text{C}1-\text{C}8)$ داي ألكيل أمينو، $\text{CO}-(\text{C}1-\text{C}8)$ ألكيل غير حلقي، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-\text{OH}$ ، $\text{C}1-\text{C}4$ ألكيل، و $\text{C}1-\text{C}4$ ألكوكسي؛ وحيث Ar^3 هي بنية يتم اختيارها من:

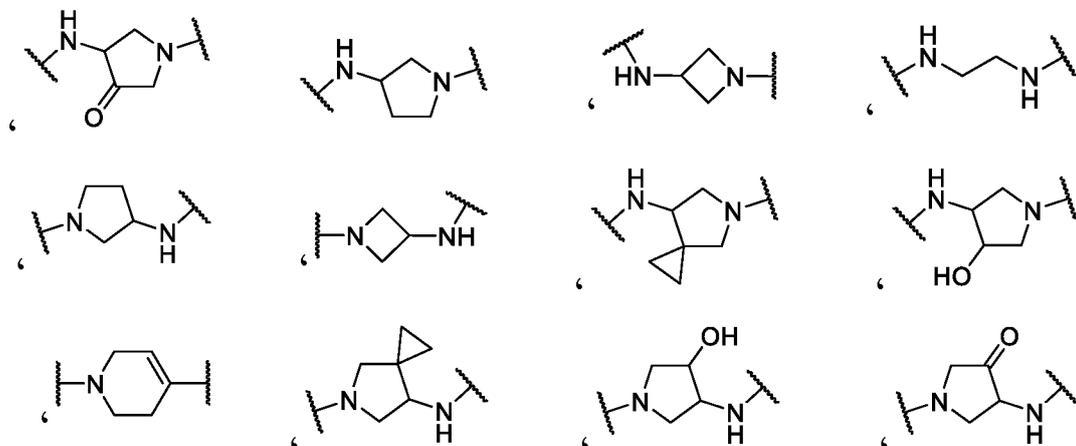


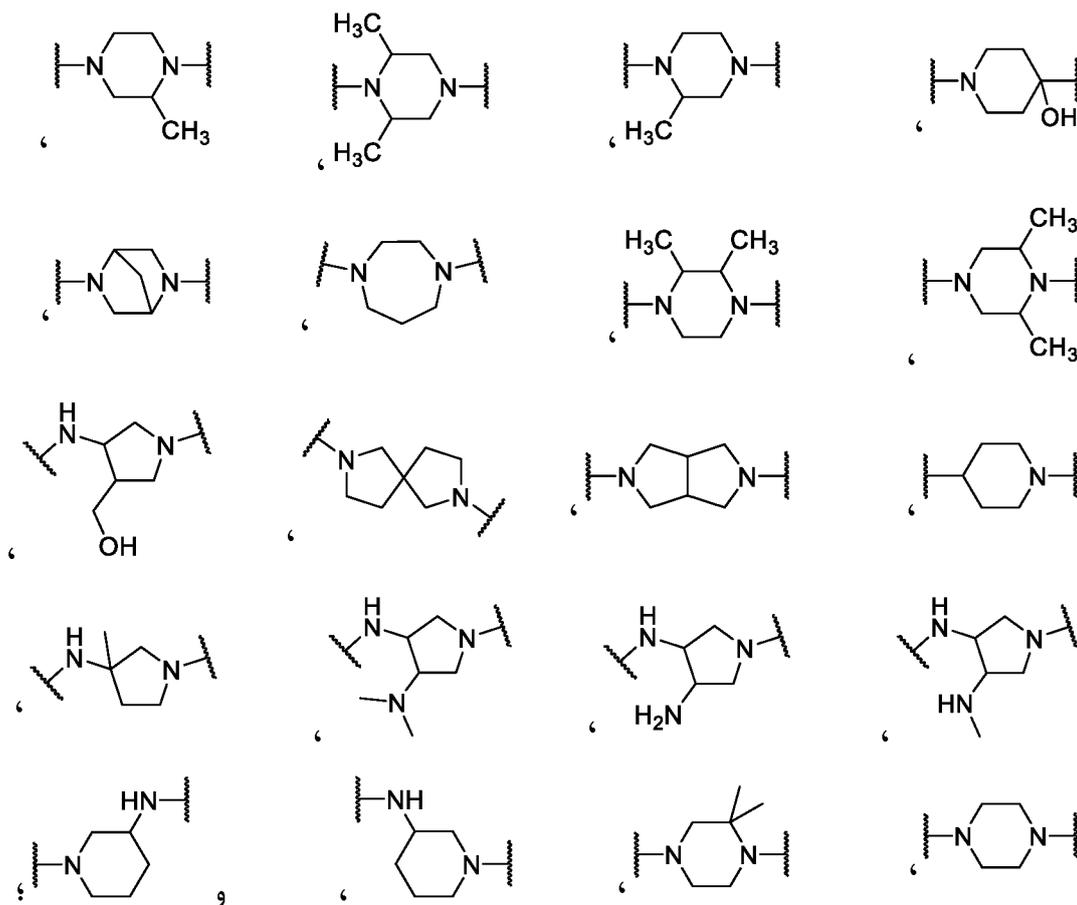
حيث يتم اختيار R^5 ، إن وجدت، من CN، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، و SO_2CH_3 ، شرط أنه إذا كانت R^5 هي CN و Z هي CO فإنه لا يتم استبدال Ar^1 ب C1-C8 مونو هالو ألكيل أو C1-C8 بولي هالو ألكيل؛ شرط أنه إذا كانت R^5 هي هالوجين فإنه يتم اختيار Ar^1 من أريل غير متجانس به 5 أو 6 ذرات و Z لا يمكن أن تكون CO، أو ملح منها مقبول صيدليًا.

5 في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



حيث يتم اختيار A من O، CO، CH_2 ، CF_2 ، NH، $N(CH_3)$ ، و $CH(OH)$ ؛ حيث Q^1 هي CH؛ وحيث يتم اختيار R^2 من $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي؛ أو حيث تكون Q^1 عبارة عن N؛ ويتم اختيار R^2 من هالوجين، $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي؛ حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

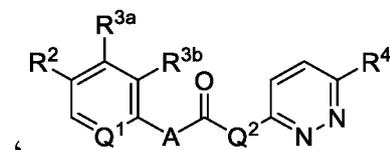




حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، -OH، C1-C4 ألكوكسي، و C1-C4 ألكيل؛ وحيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، هالوجين، -CN، SO_2CH_3 ، SO_2NH_2 ، NO_2 ، أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

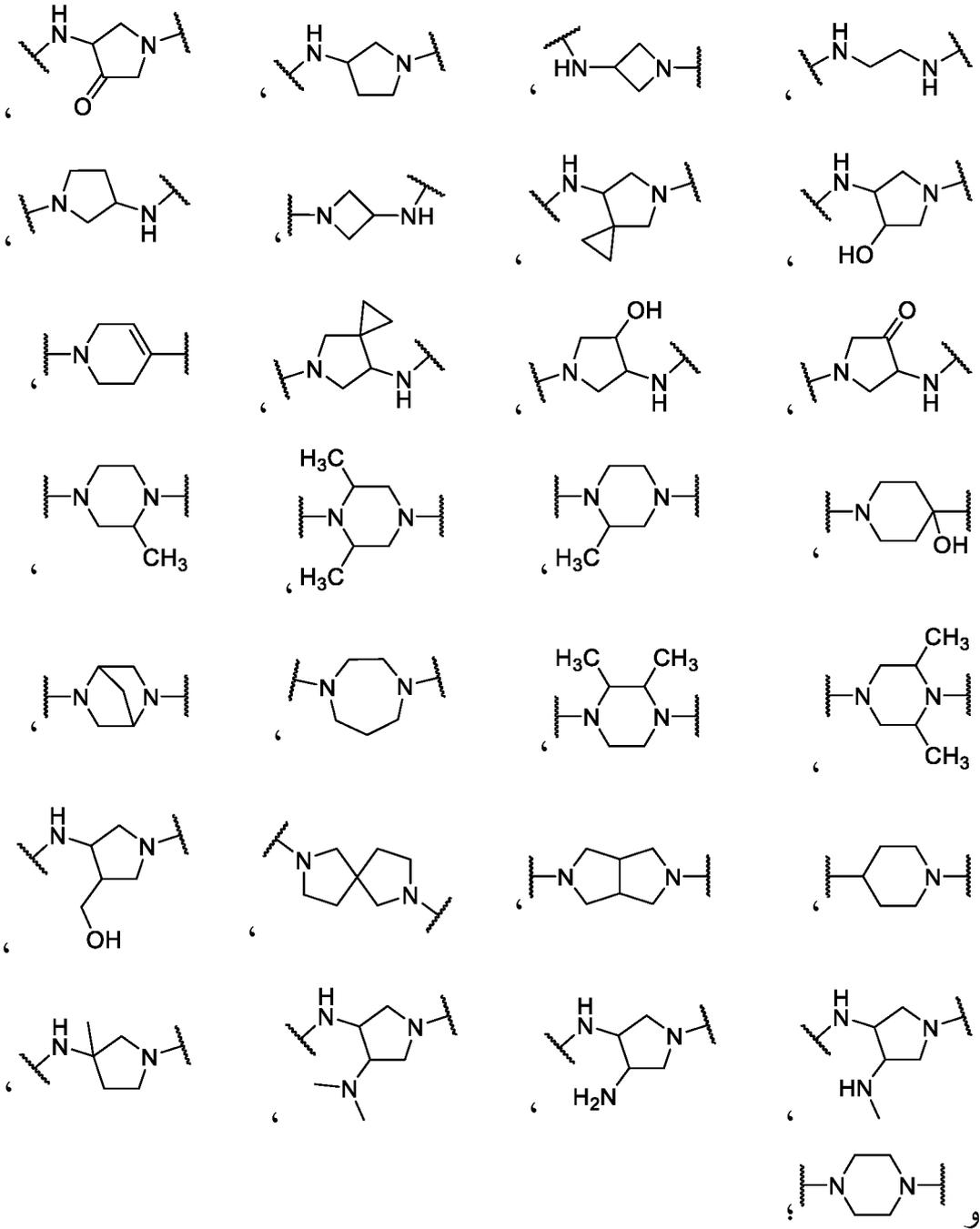
5



حيث يتم اختيار A من O، CO، CH_2 ، CF_2 ، NH، $N(CH_3)$ ، و $CH(OH)$ ؛ حيث Q^1 هي CH؛ وحيث يتم اختيار R^2 من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل، أو حيث يتم اختيار A من O، CO، CH_2 ، CF_2 ، $CH(OH)$ ، و $N(CH_3)$ ؛ حيث Q^1 هي N؛ ويتم اختيار R^2 من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير حلقي،

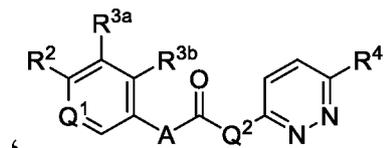
10

C1-C8 ألكنيل غير حقيقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



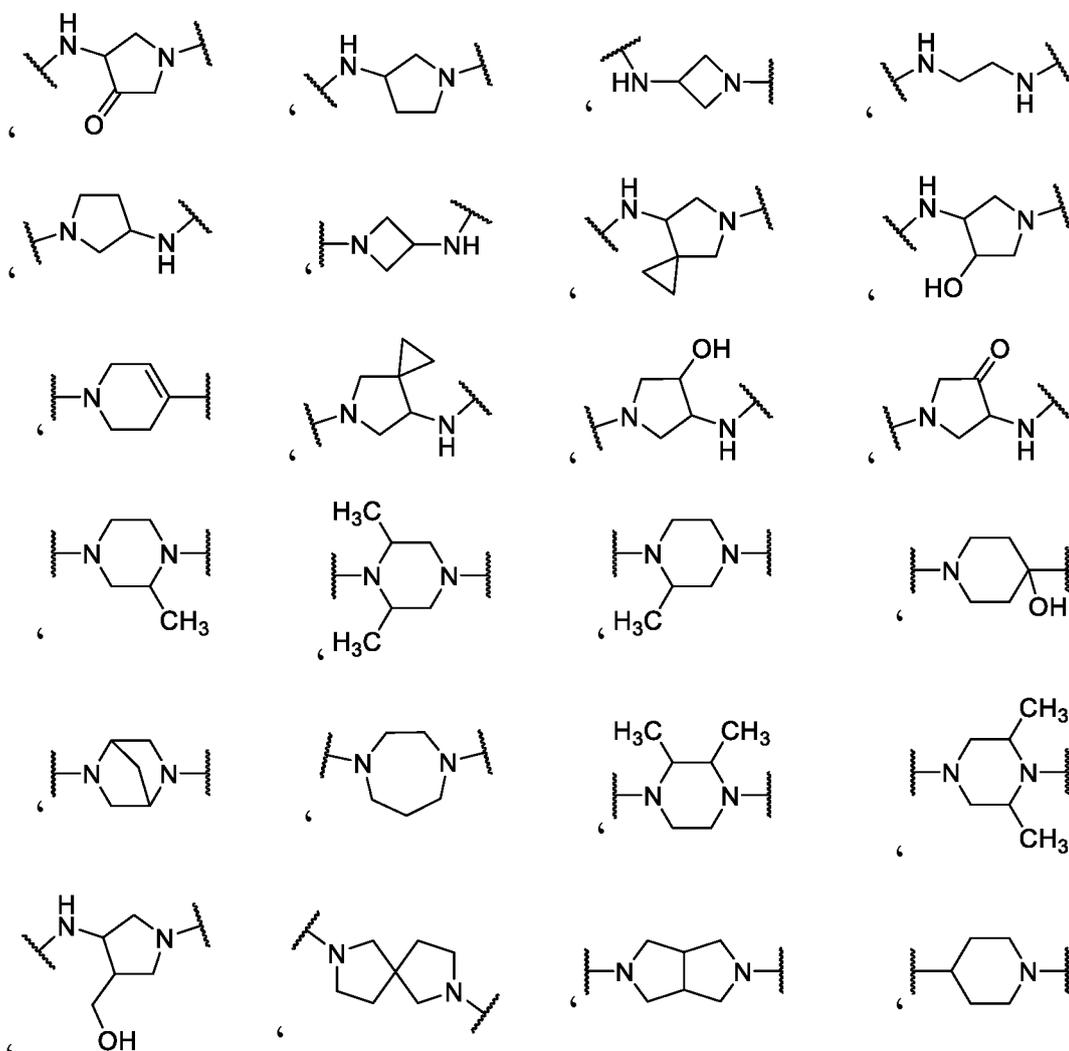
حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، ألكيل، و C1-C4، و C1-C4 ألكوكسي؛ وحيث يتم اختيار R⁴ من الهيدروجين، هالوجين، -CN، SO₂NH₂، SO₂CH₃، SO₂CF₃، و NO₂، أو ملح منها مقبول صيدليًا. 5

في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



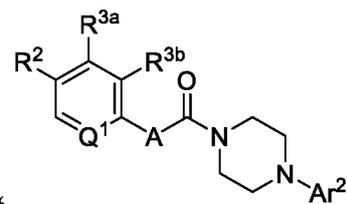
حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH)؛ حيث Q¹ هي CH؛
 وحيث يتم اختيار R² من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل، أو حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂،
 5 حيث Q¹ هي N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير حلقي،
 C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل؛

حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



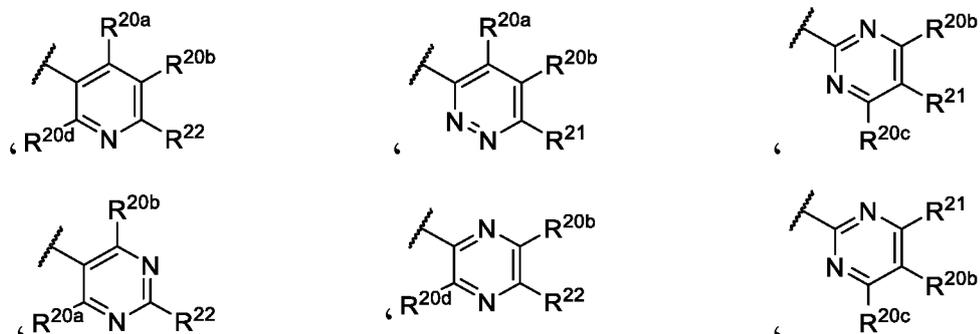
(C1-C4)(C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبيل؛ حيث يتم اختيار R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -
 NO_2 ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و Cy^1 ؛ وحيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من -CN،
 هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ، أو ملح منها مقبول صيدليًا.

في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة
 الصيغة: 5



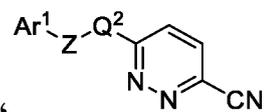
حيث يتم اختيار A من O، CO، CH_2 ، CF_2 ، NH، $N(CH_3)$ و $CH(OH)$ ؛ حيث يتم اختيار Q^1
 من N و CH؛ حيث يتم اختيار R^2 من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-
 C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، وسايكلو
 بروبيل؛ يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، C1-C4 ألكيل، و- 10

C4 ألكوكسي؛ حيث Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

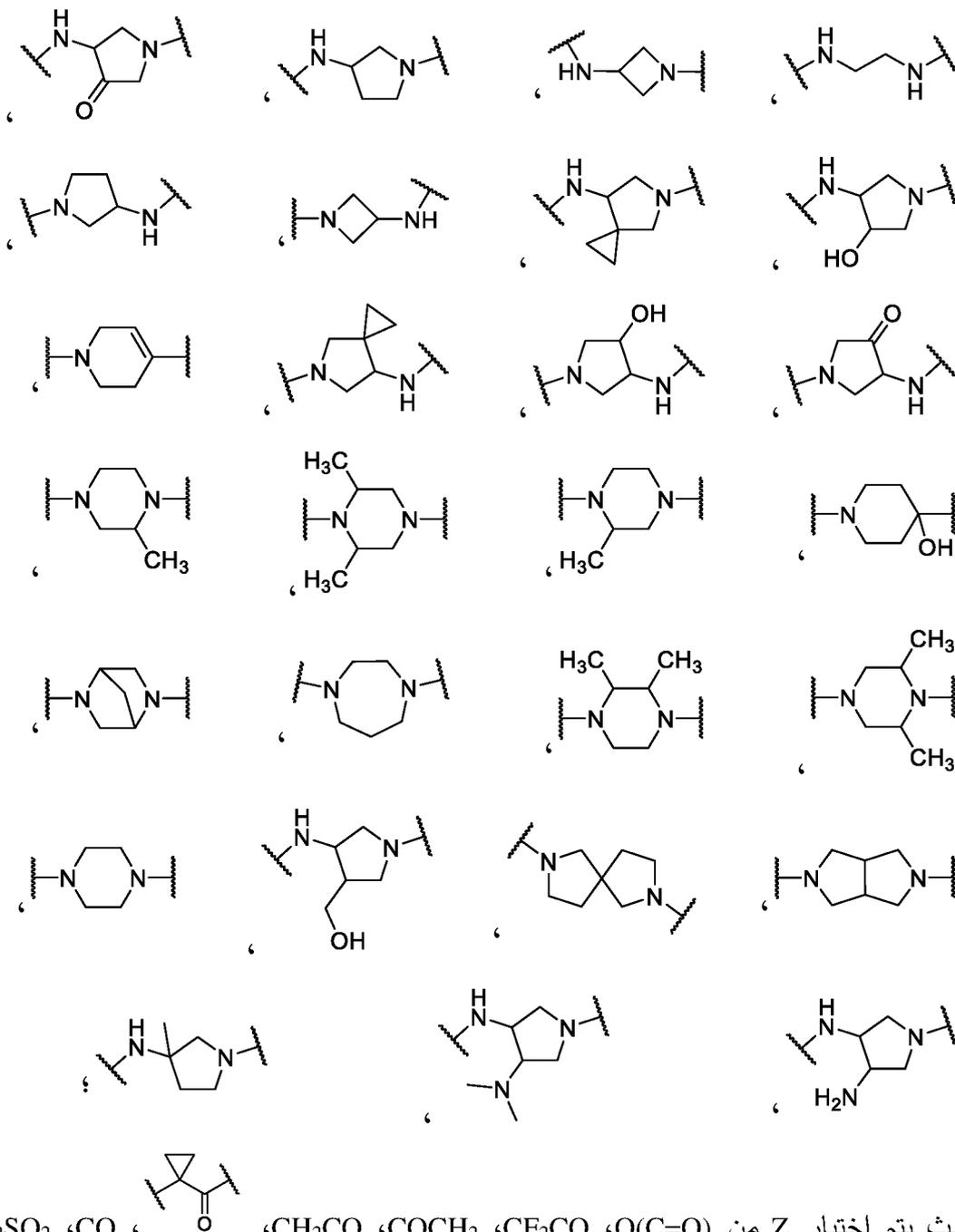


حيث يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين،
 C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، -
 NO_2 ، -CN، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، (C1-
 (C1-C4)(C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبيل؛ حيث يتم اختيار R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -
 NO_2 ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و Cy^1 ؛ وحيث يتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من -CN،
 هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ، أو ملح منها مقبول صيدليًا. 15

في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

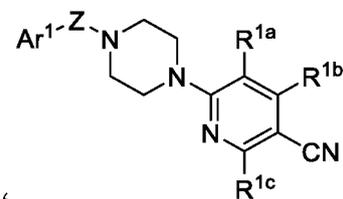


حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



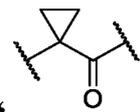
5 حيث يتم اختيار Z من CH_2SO_2 ، CO ، CH_2CO ، COCH_2 ، CF_2CO ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ حيث يتم اختيار Ar¹ من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال NHCO ، SO_2 ، و $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$ ؛

ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-NH_2$ ، SH ، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكنيل غير حلقي، $C1-C8$ هيدروكسي ألكيل، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $C1-C8$ ألكوكسي، $C1-C8$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C8$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C8$ ألكيل أمينو غير حلقي، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، $CO-(C1-C8)$ ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$ ألكوكسي، أو ملح منها مقبول صيدلياً. في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



10

حيث تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، OH ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو؛ وحيث يتم اختيار Z من $CH(OH)CO$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ ، $COCH_2$ ، و Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكنيل غير حلقي، $C1-C8$ هيدروكسي ألكيل، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $C1-C8$ ألكوكسي، $C1-C8$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C8$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C8$ ألكيل أمينو غير حلقي، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، $CO-(C1-C8)$ ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبيل، أو حيث يتم اختيار Z من CO ،

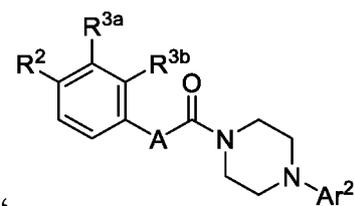


20

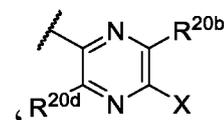
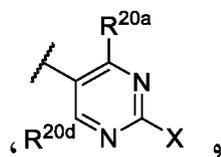
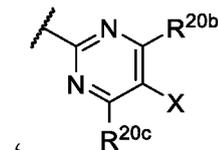
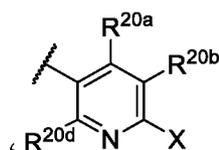
، CH_2CO ، $COCH_2$ ، $NHCO$ ، و $NHCS$ ؛ وحيث يتم اختيار Ar^1 من فيورانيل، 3-أيزو بروبيل أيزوكسازول، 6-أيزو بروبيل بيريدين-2-يل، 5-أيزو بروبيل بيريدين-2-يل، 5-تيترا بيوتيل بيريدين-2-يل، 5-برومو بيريدين-2-يل، 5-(بروب-1-ين-2-يل) بيريدين-2-يل، 3-بيريدينيل، 4-بيريدينيل، وبيريميدينيل، وبها استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار

كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ ألكيل، مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو، أو ملح منها مقبول صيدليًا.

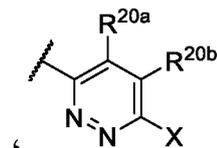
في أحد الجوانب، يكشف الاختراع الحالي عن مركبات لها صيغة بنائية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة: 5



حيث يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، و CH(OH)؛ حيث يتم اختيار R² من أيزو بروبيل وسايكلو بروبيل؛ حيث Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

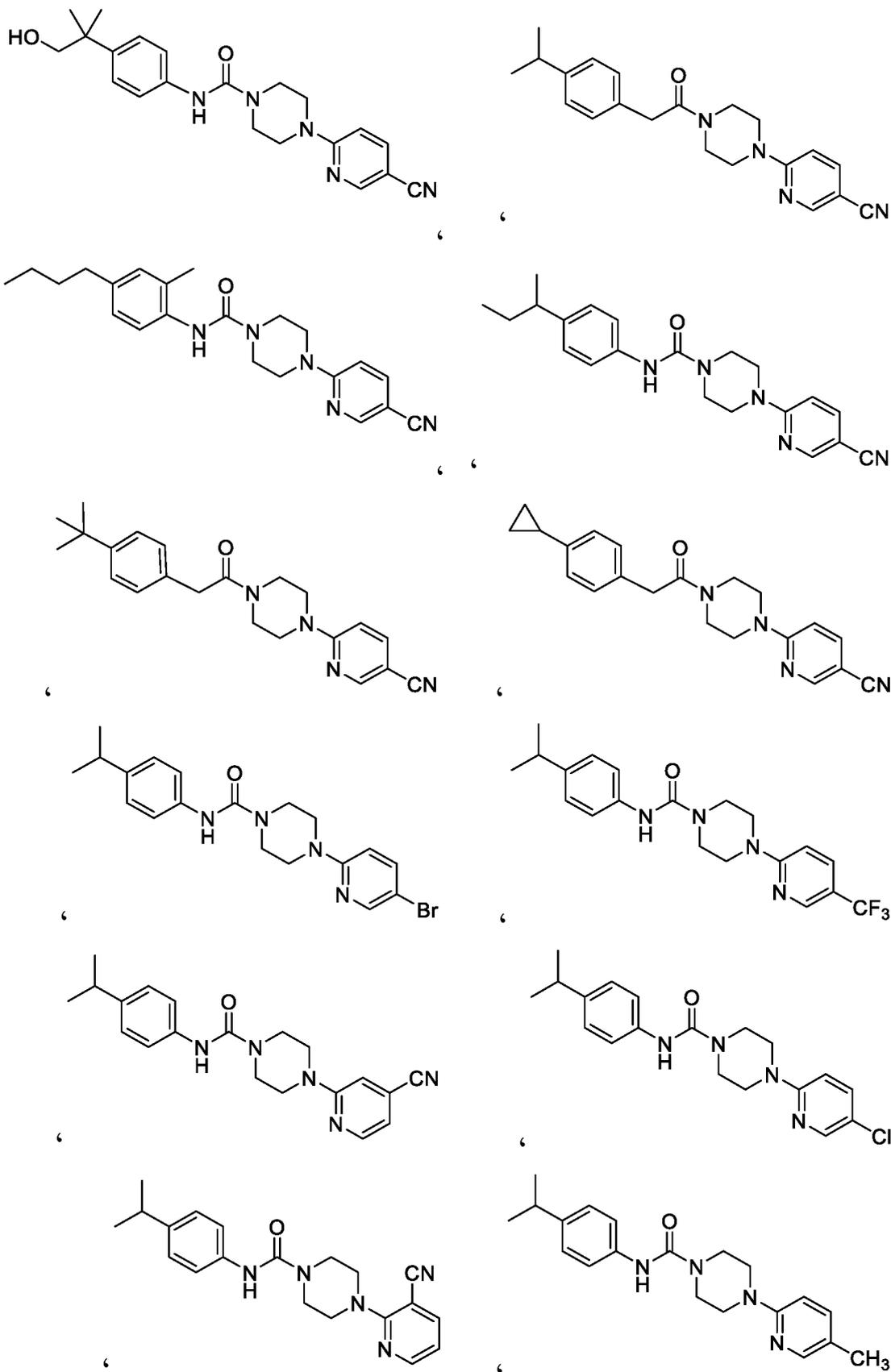


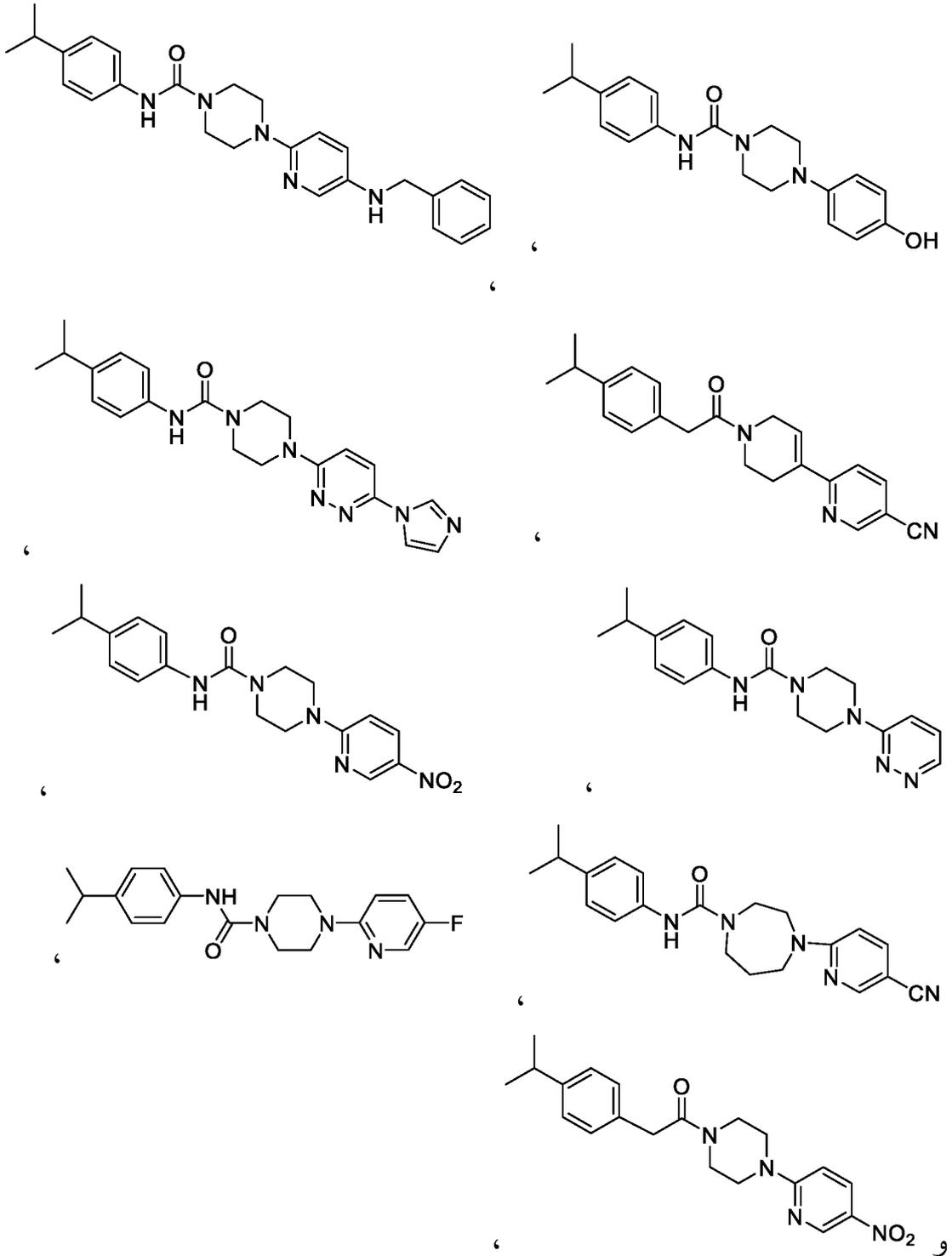
حيث X هي هالوجين؛ وحيث يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-CN$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C4$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبيل؛ أحيث يتم اختيار A من O، CO، و CH(OH)؛ وحيث Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا. 15

كما يكشف الاختراع الحالي عن مركبات تم اختيارها من:

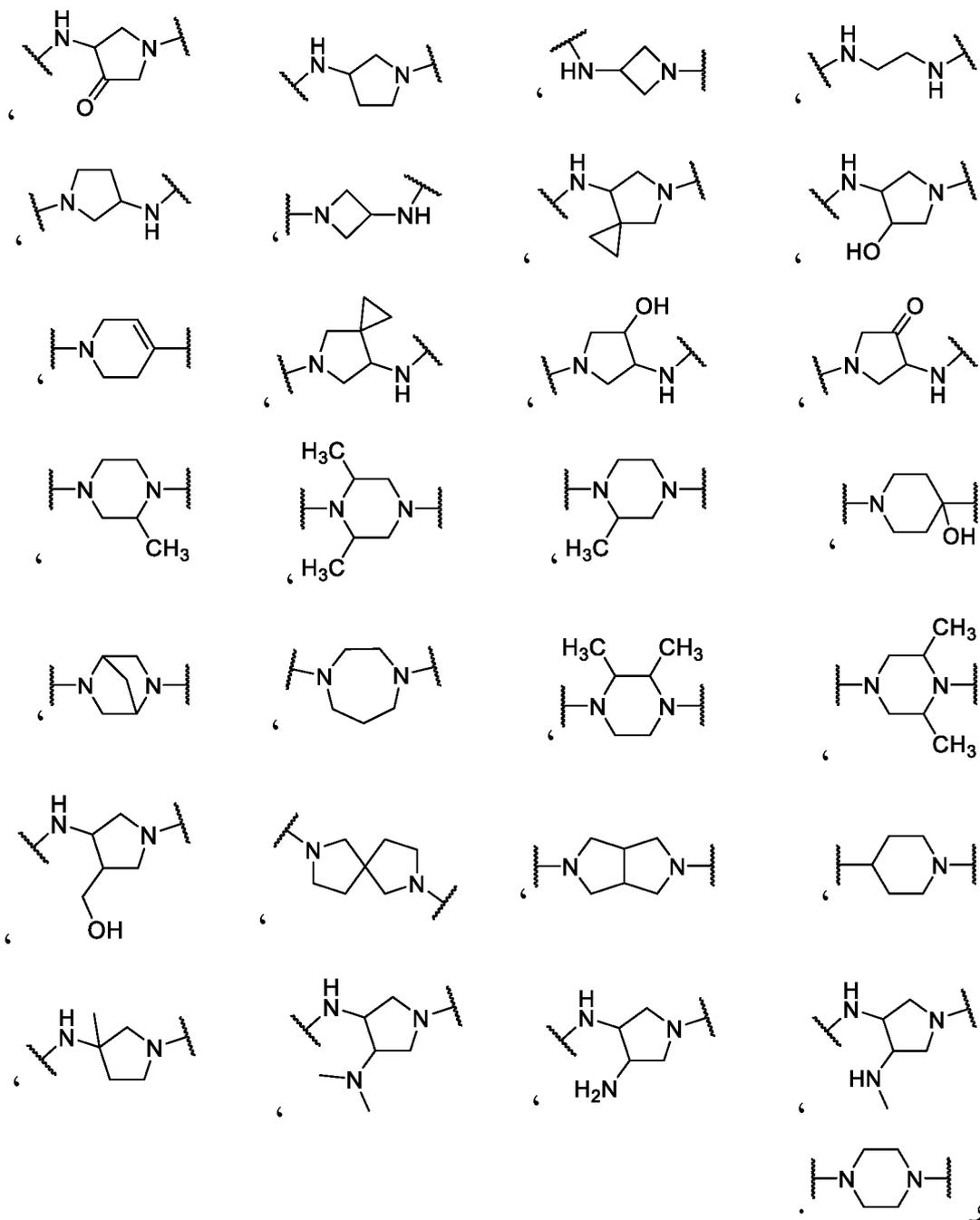




أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في جانب آخر، حيث Q^1 هي CH ويتم اختيار R^2 من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل؛ أو حيث تكون Q^1 عبارة عن N ويتم اختيار R^2 من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير

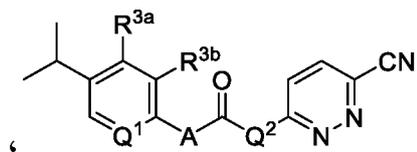
حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل؛ وحيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:



في جانب آخر، Q¹ هي CH؛ وحيث يتم اختيار R² من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل؛ أو حيث تكون Q¹ عبارة عن N؛ ويتم اختيار R² من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل.

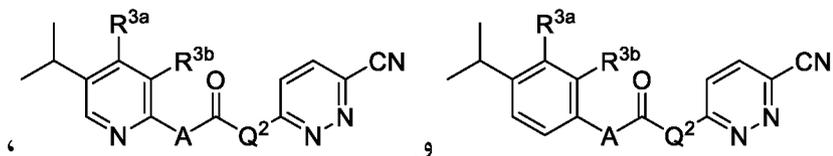
في جانب آخر، Q^1 هي CH أو N؛ وحيث يتم اختيار R^2 من $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي.

5 في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



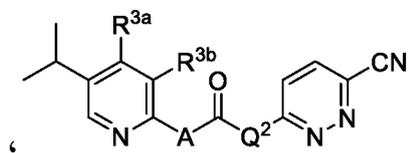
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



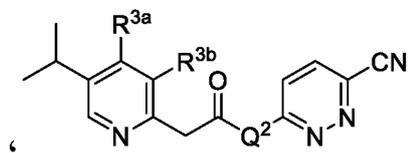
10 أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



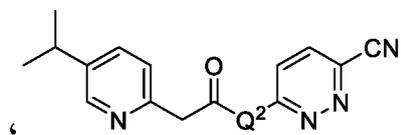
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



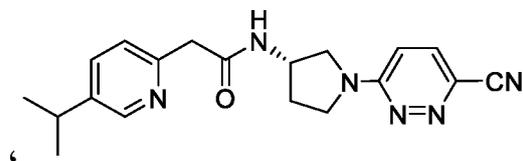
15 أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



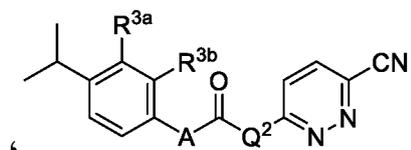
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، المركب هو:



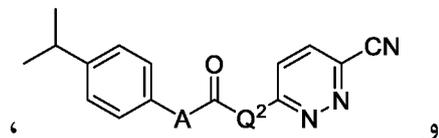
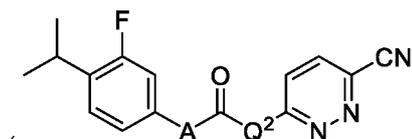
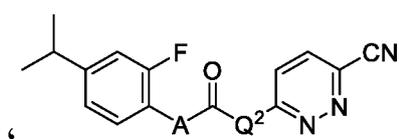
أو ملح منه مقبول صيدليًا.

5 في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



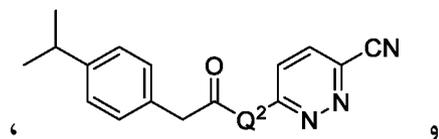
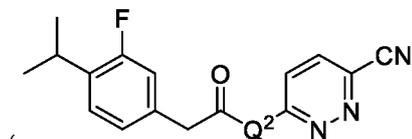
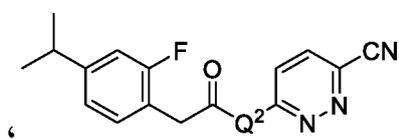
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

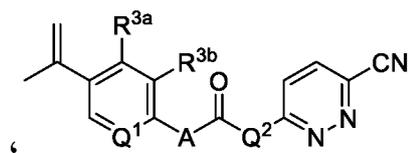
10 وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

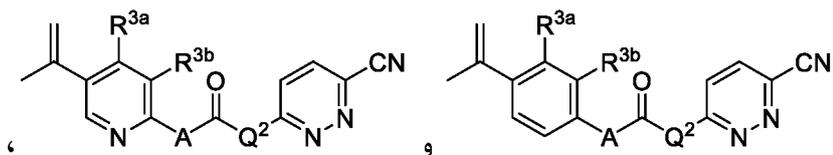
وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:

في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

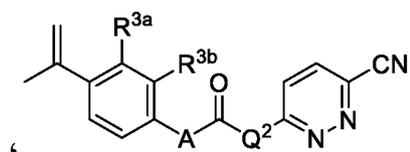
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



5

أو ملح منها مقبول صيدليًا.

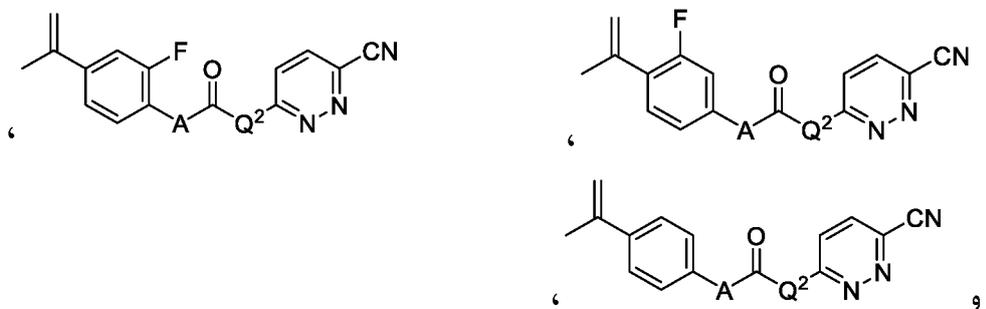
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

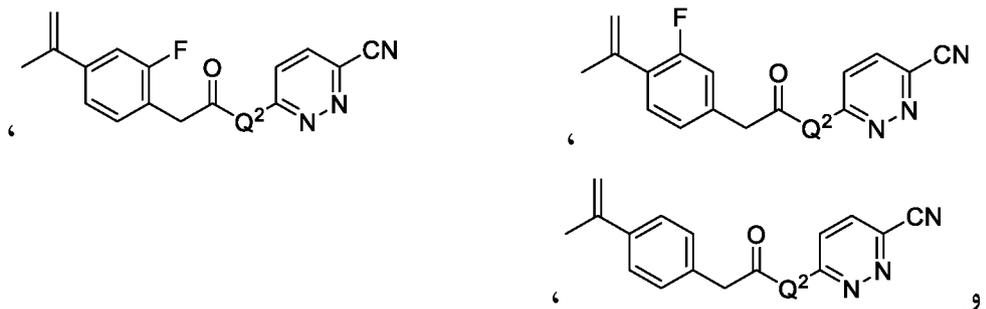
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

10



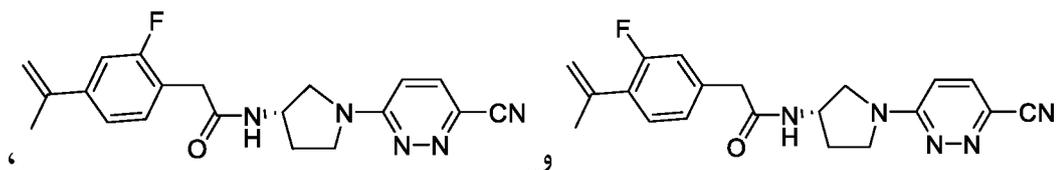
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



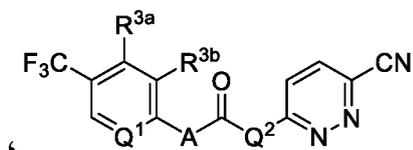
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:



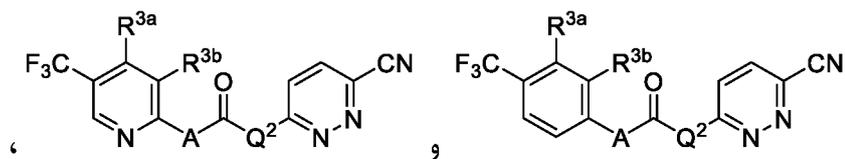
أو ملح منه مقبول صيدليًا.

5 في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



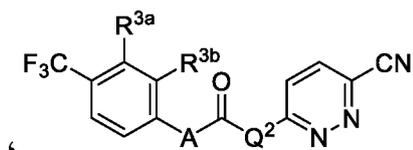
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



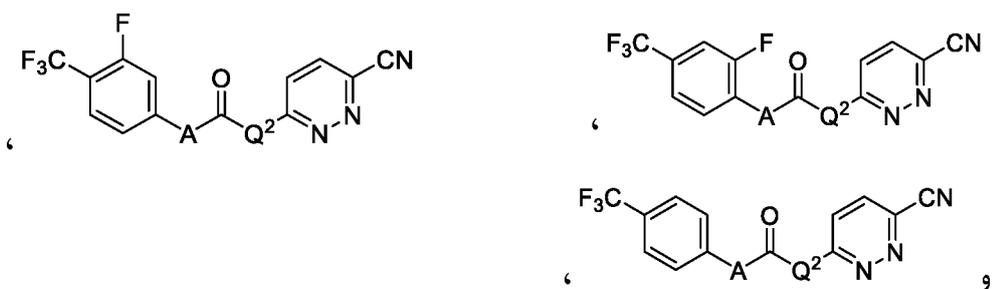
10 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



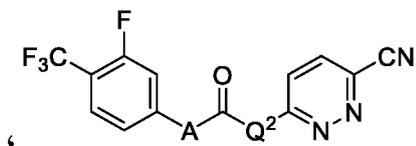
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



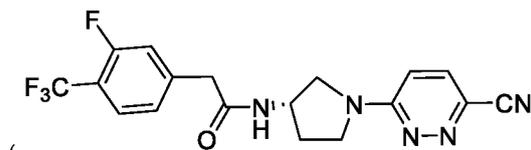
15 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

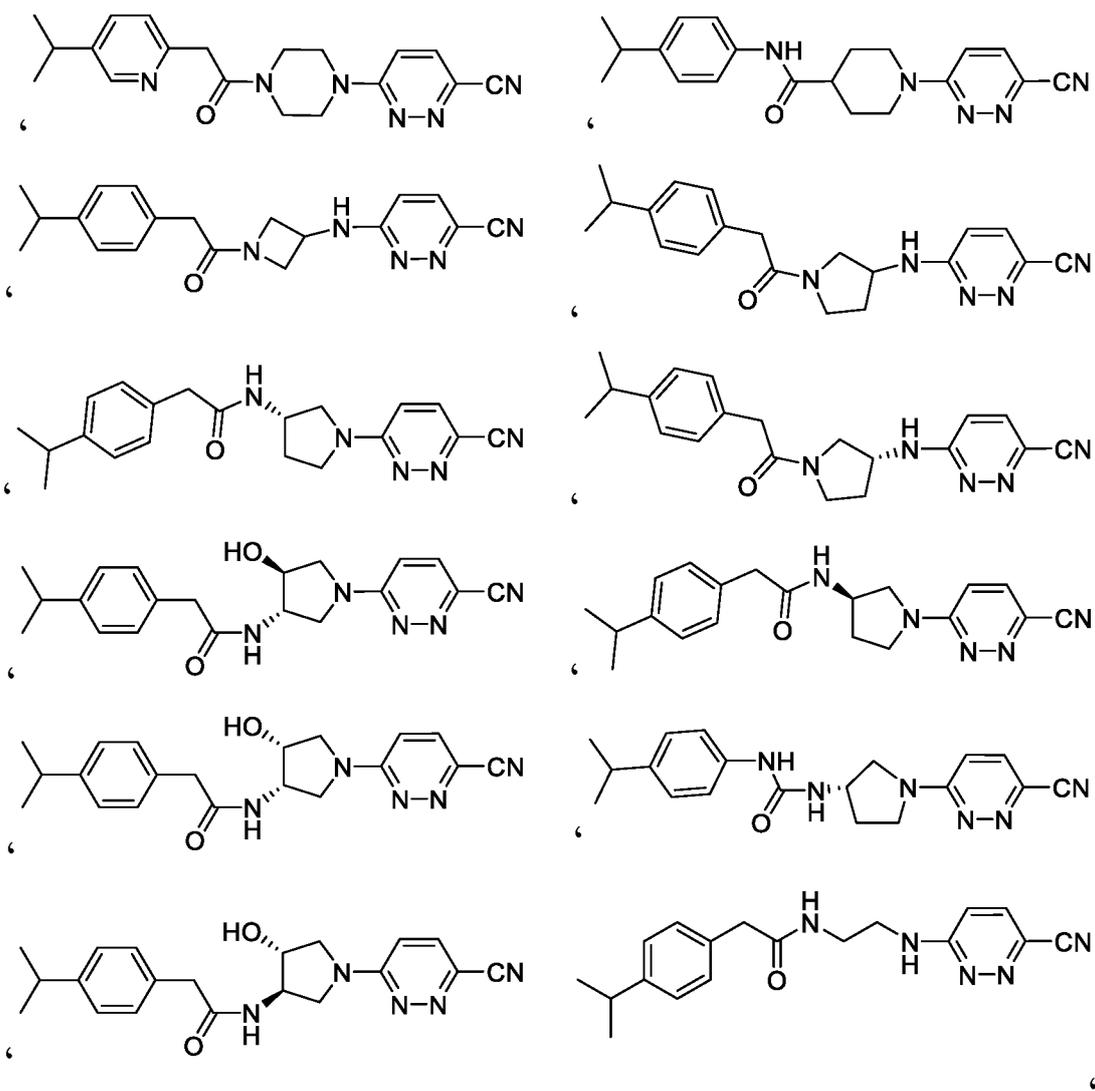
وفي جانب آخر، المركب هو:

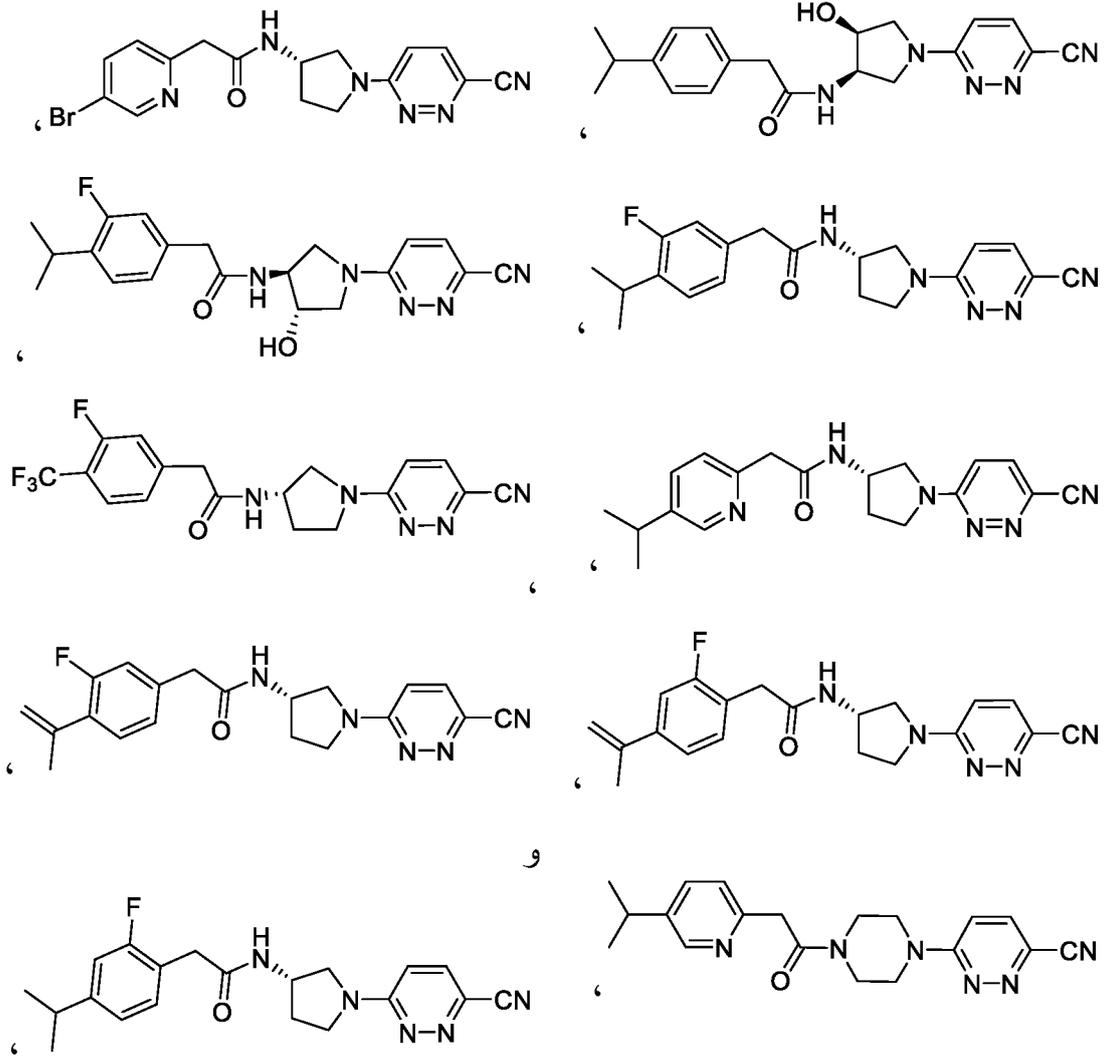


5

أو ملح منه مقبول صيدليًا.

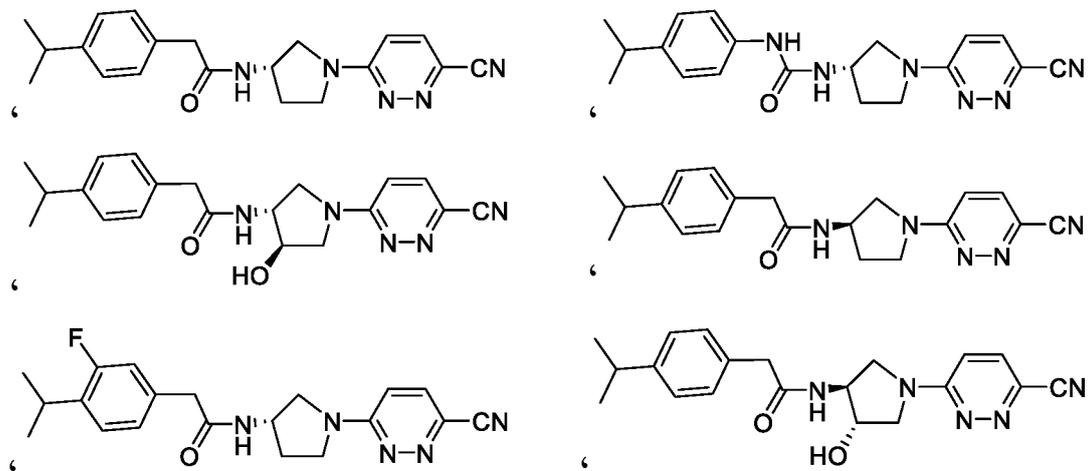
في جانب آخر، يتم اختيار المركب من:

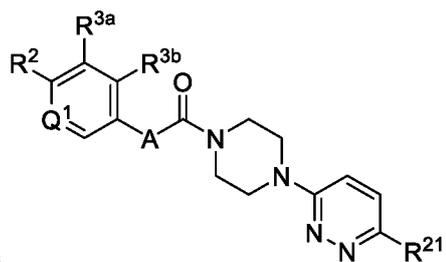




أو ملح منه مقبول صيدليًا.

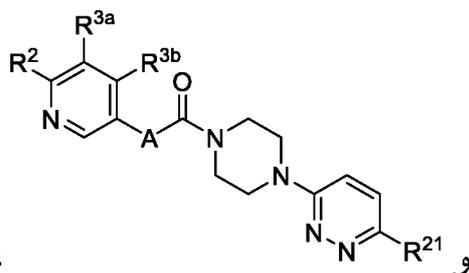
في جانب آخر، يتم اختيار المركب من:





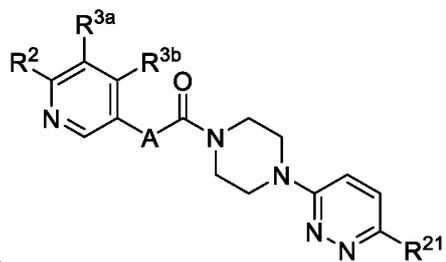
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



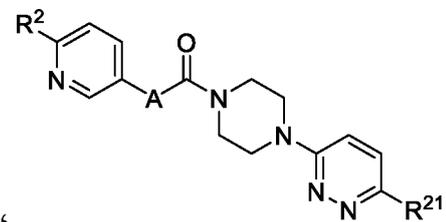
5 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



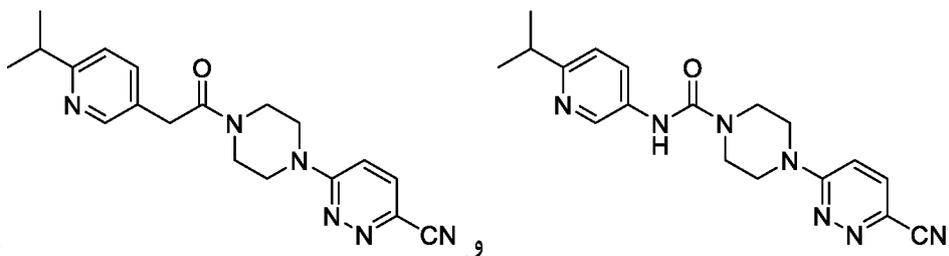
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



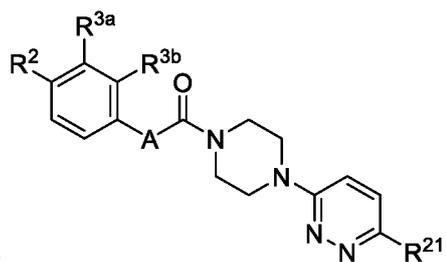
10 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:



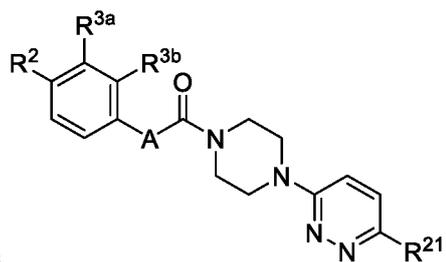
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



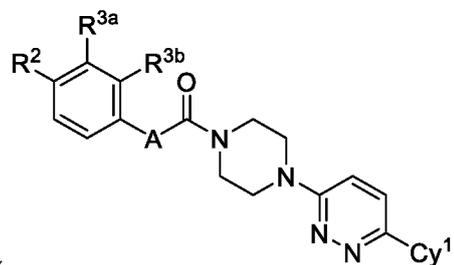
5 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

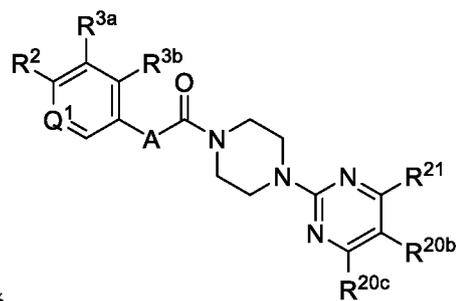


10

أو ملح منها مقبول صيدليًا.

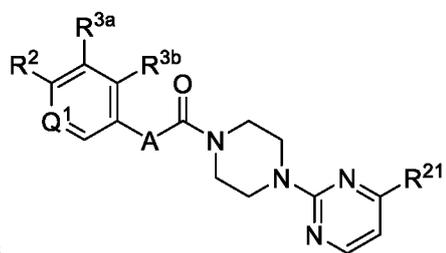
وفي جانب آخر، المركب هو:

في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



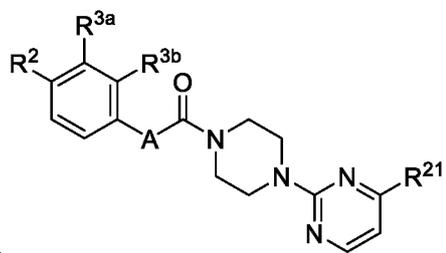
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



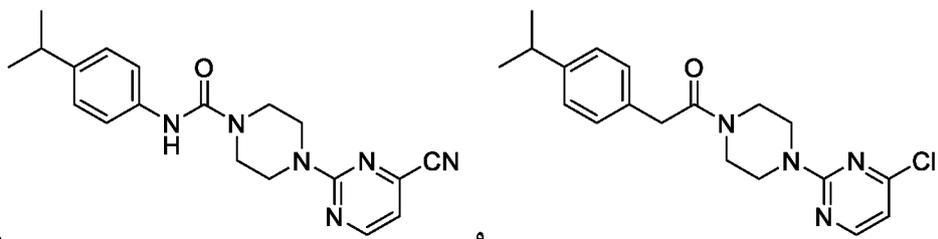
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



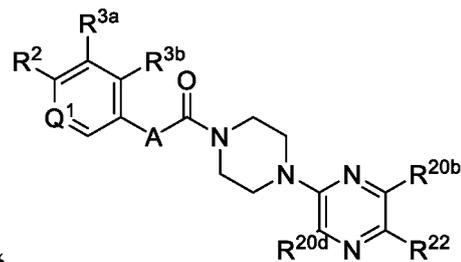
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من: 10



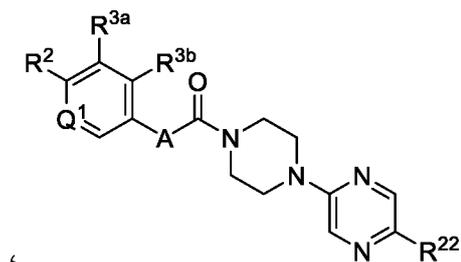
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



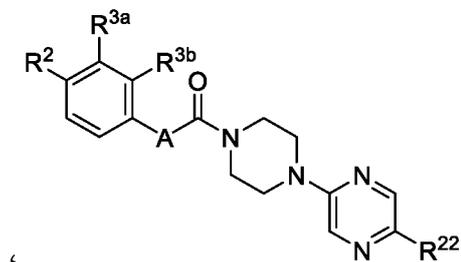
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



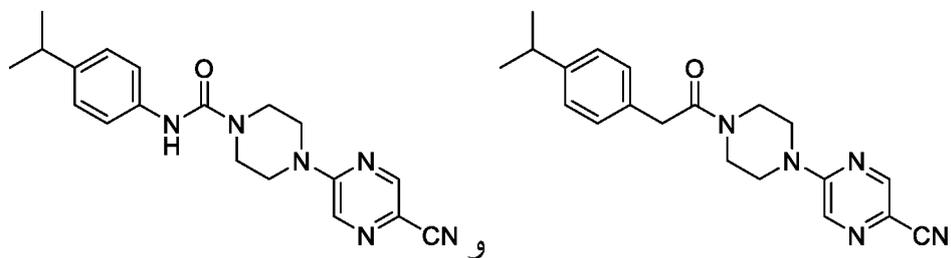
5 أو ملح منها مقبول صيدلياً.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

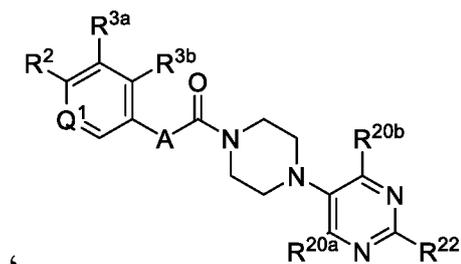
وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:



10

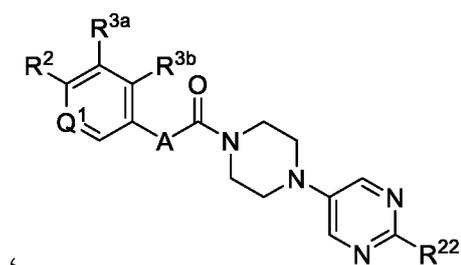
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



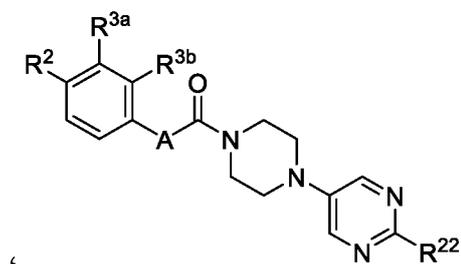
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



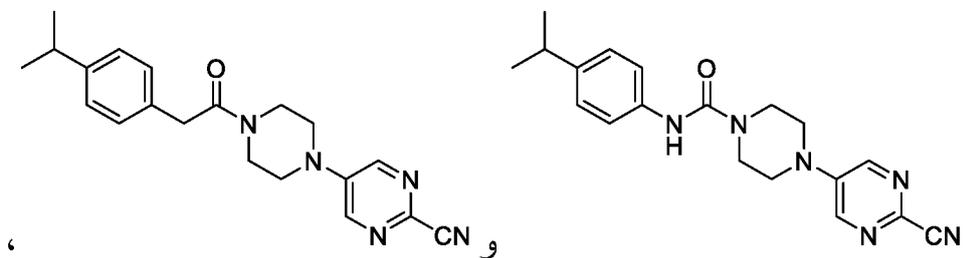
5 أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

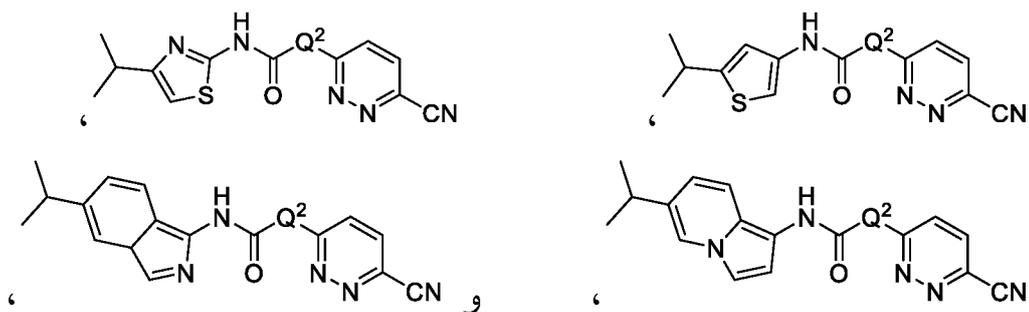
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



10

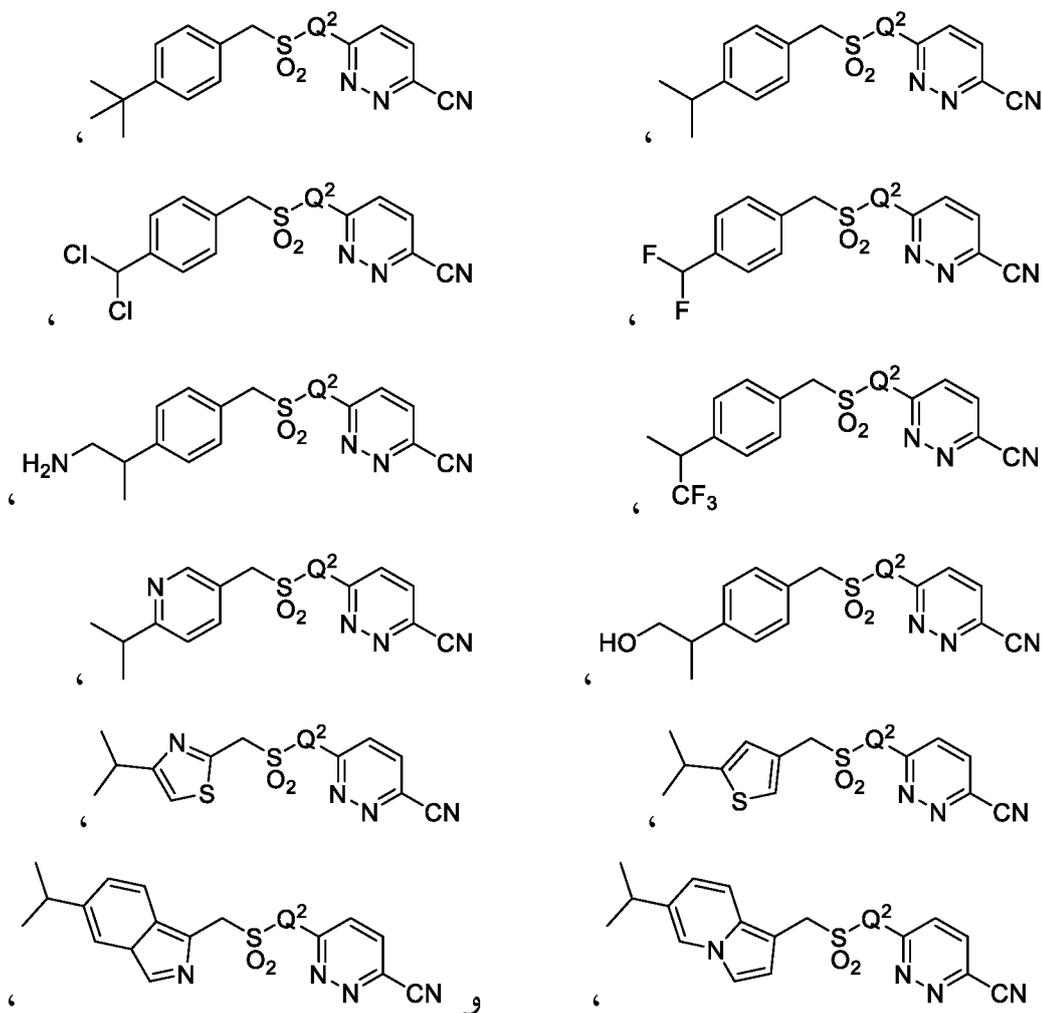
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

في جانب آخر، يتم اختيار المركب من:



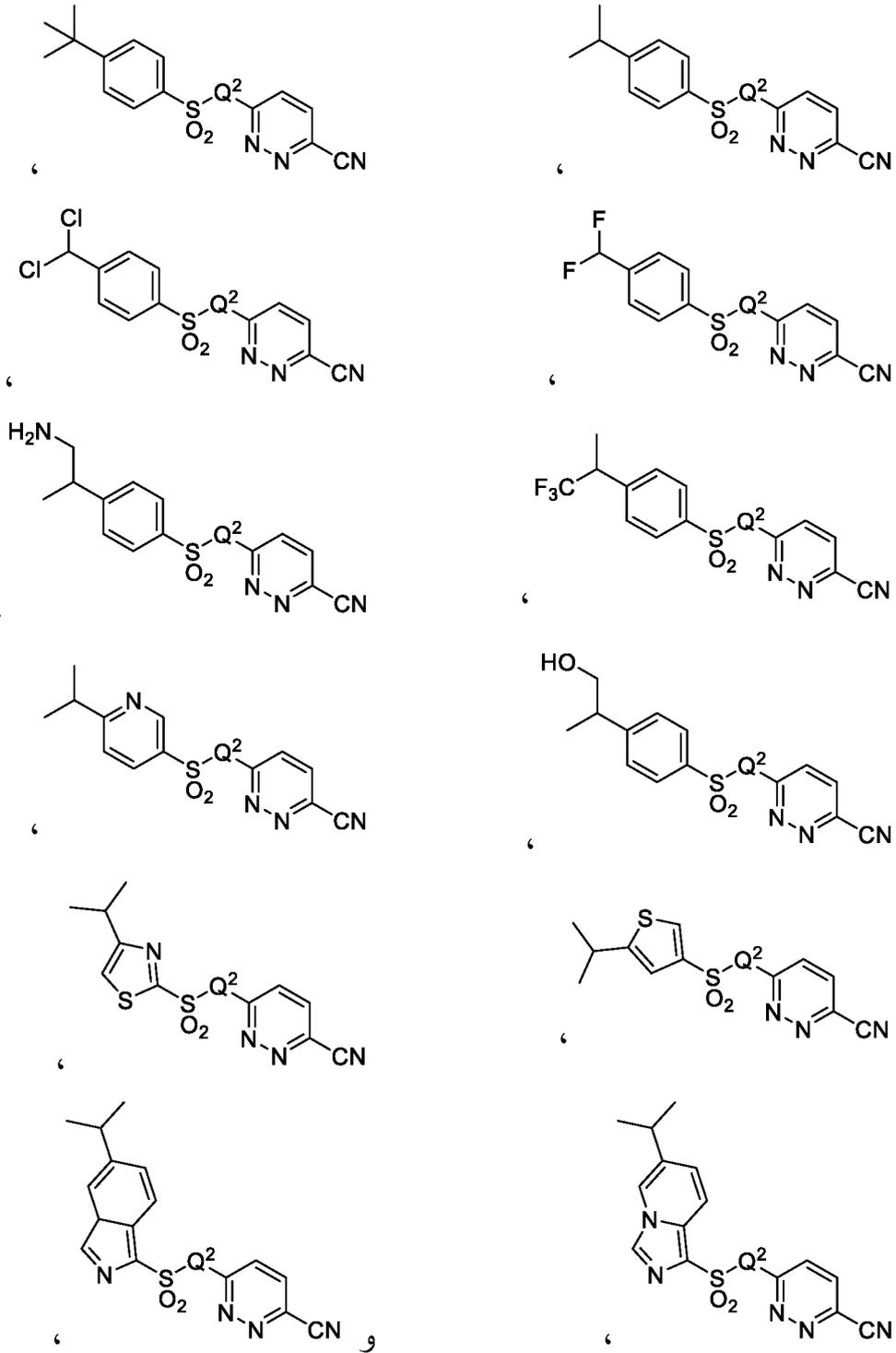
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

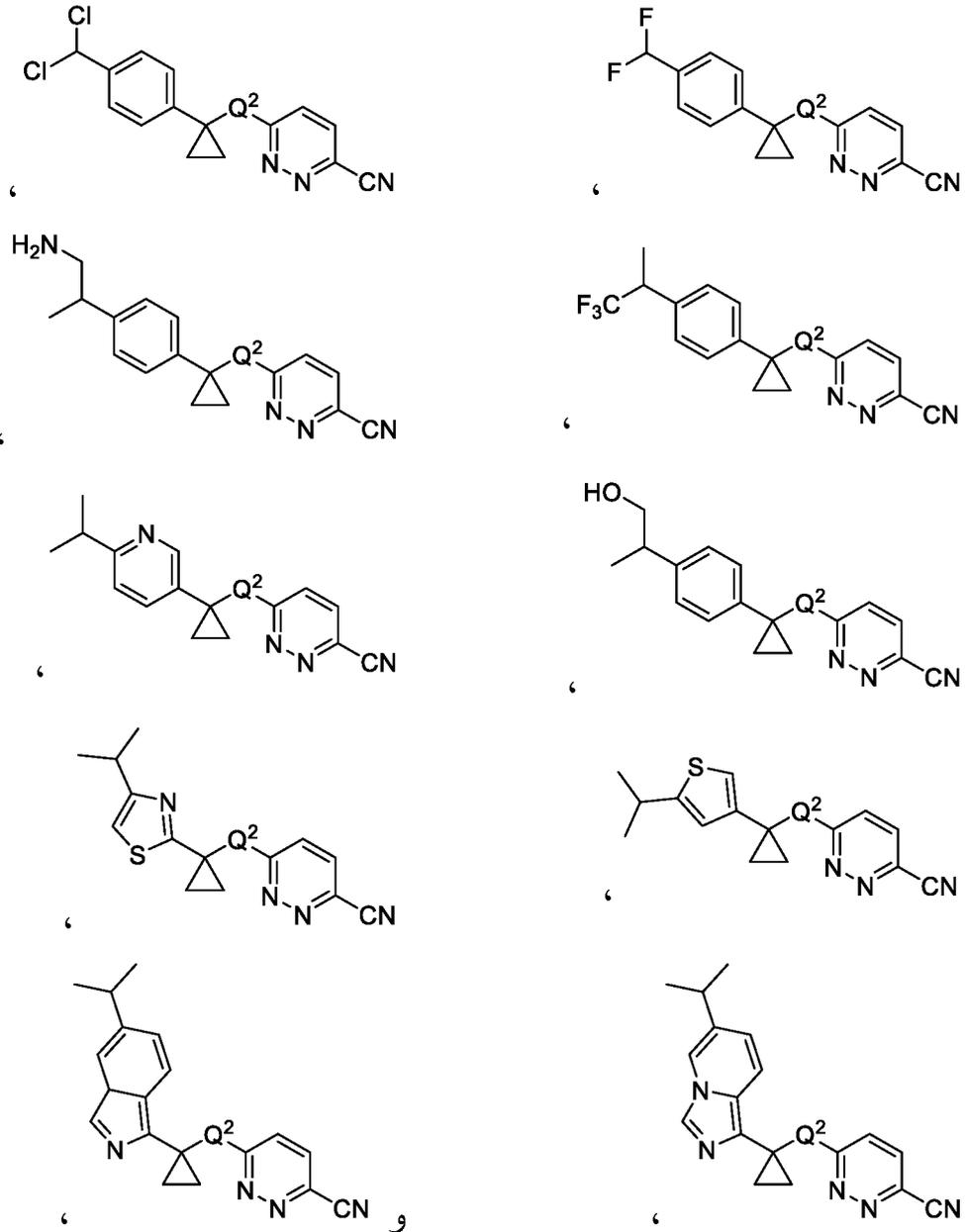
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

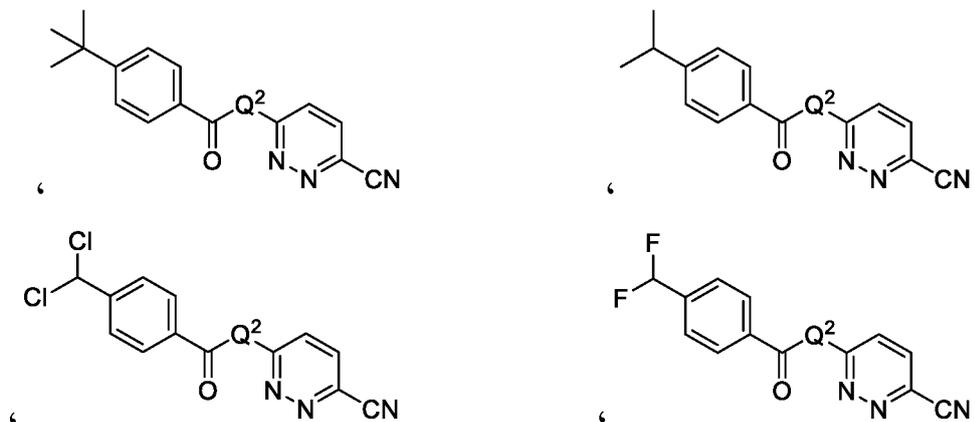
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

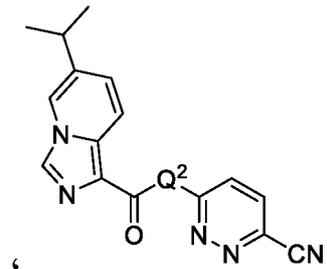
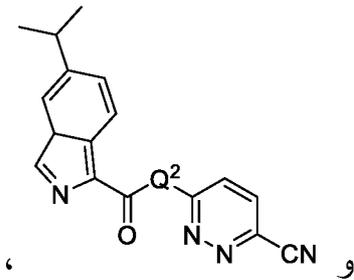
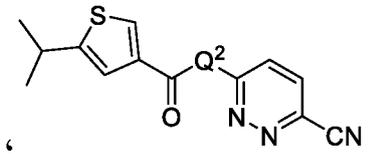
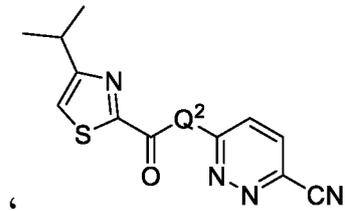
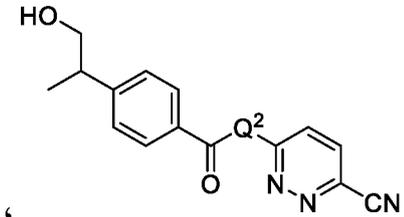
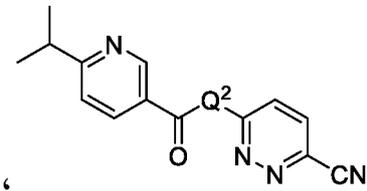
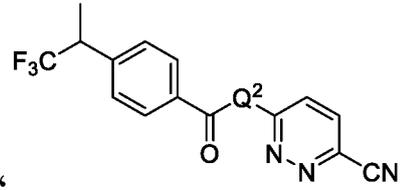
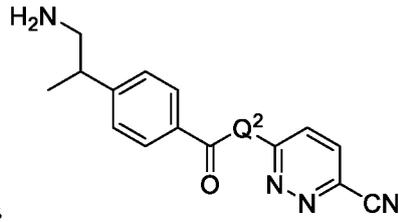




أو ملح منها مقبول صيدليًا.

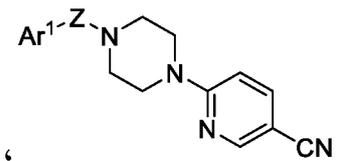
وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:





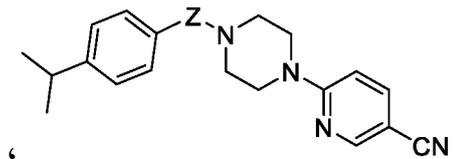
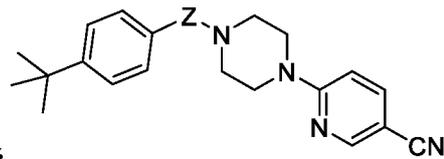
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

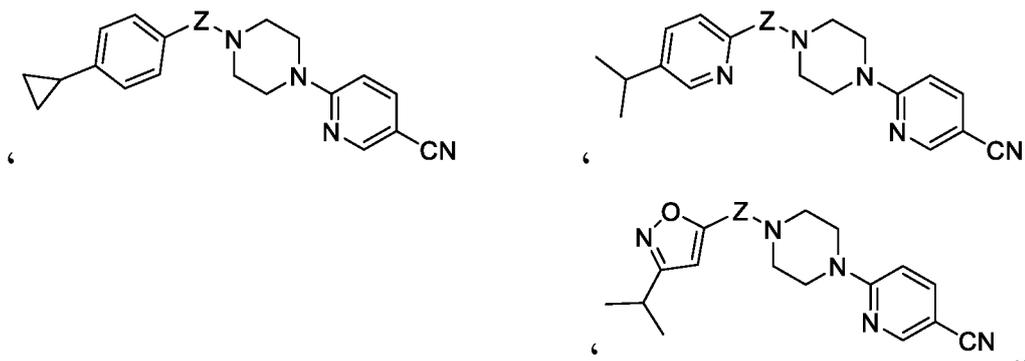
في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

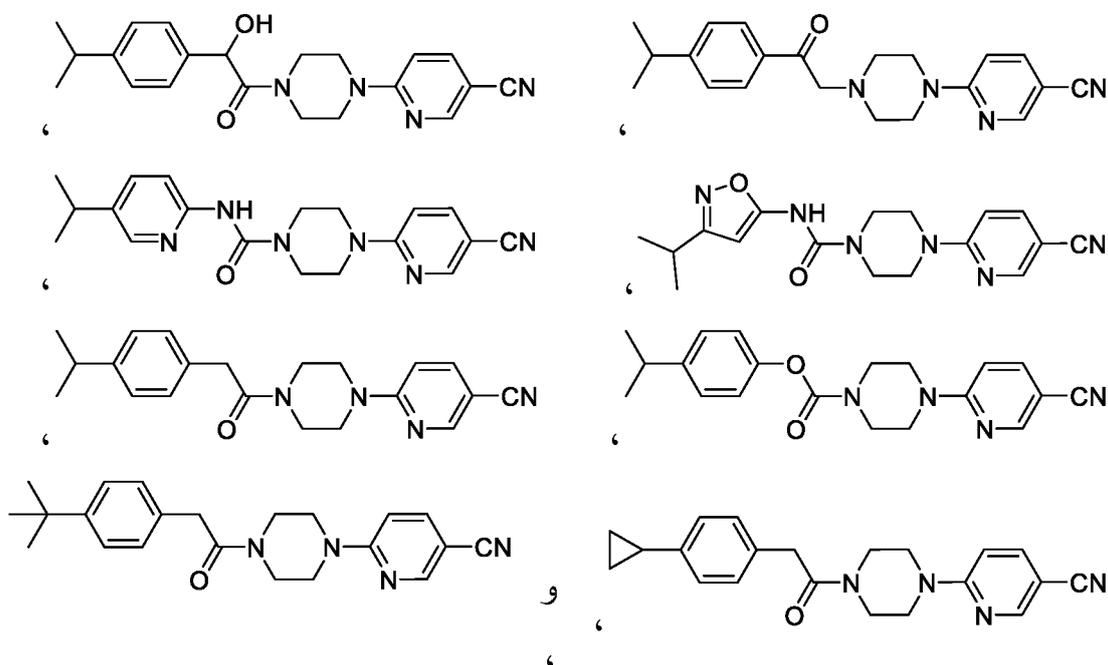
5 وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:





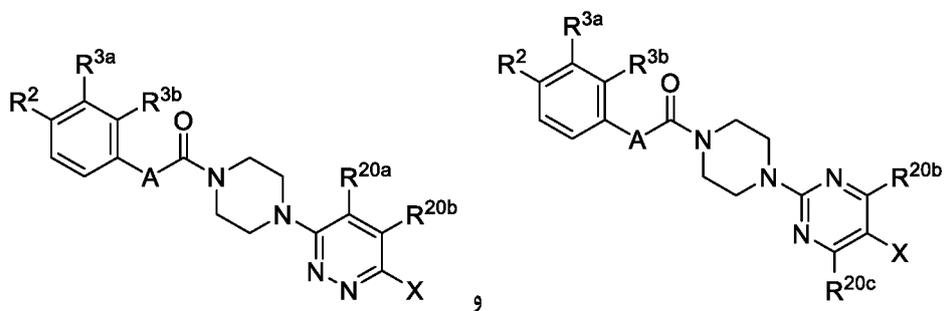
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:



أو ملح منها مقبول صيدليًا.

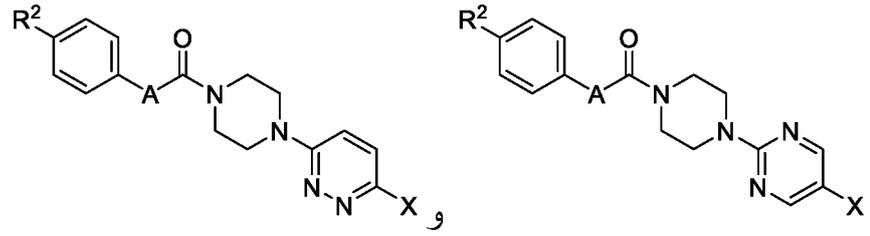
في جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



5

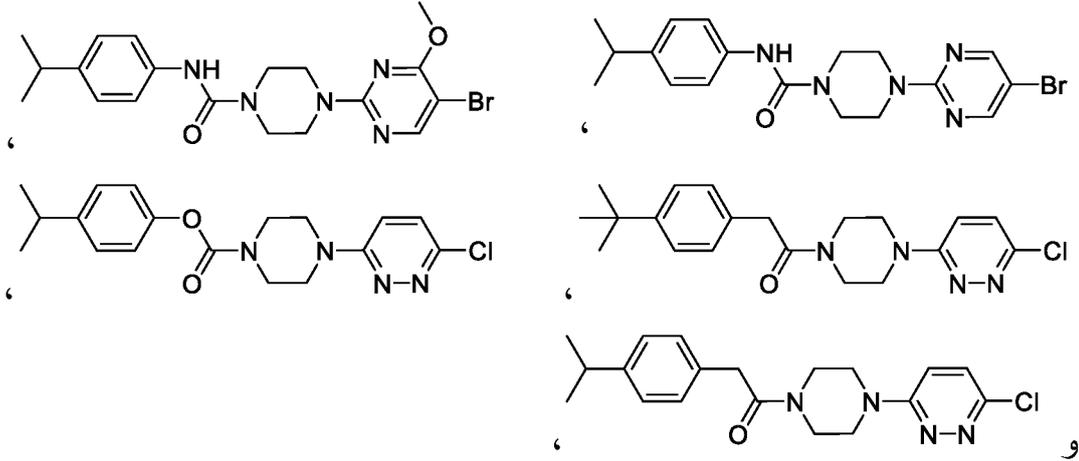
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

وفي جانب آخر، يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



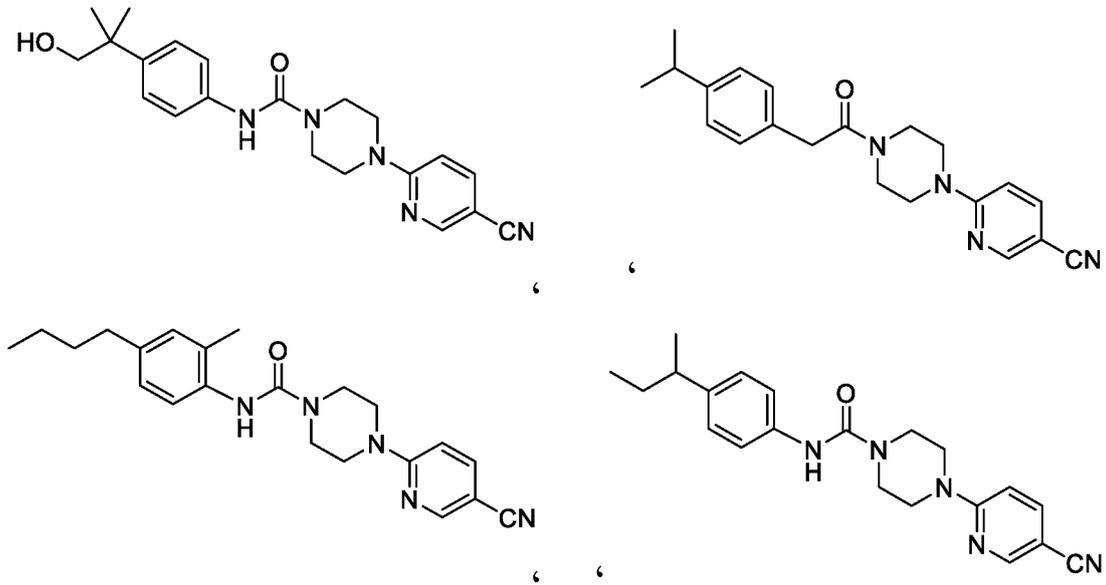
أو ملح منها مقبول صيدليًا.

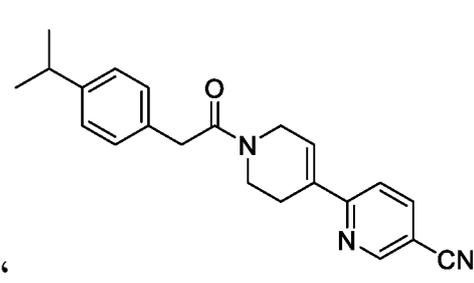
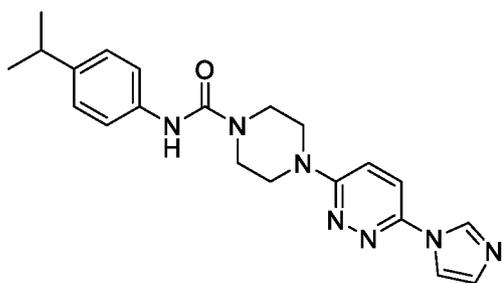
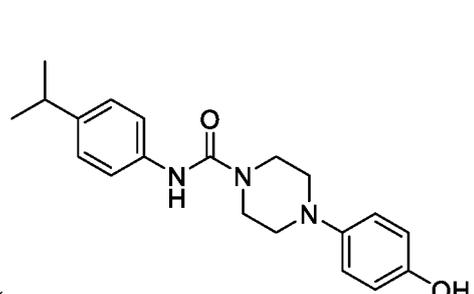
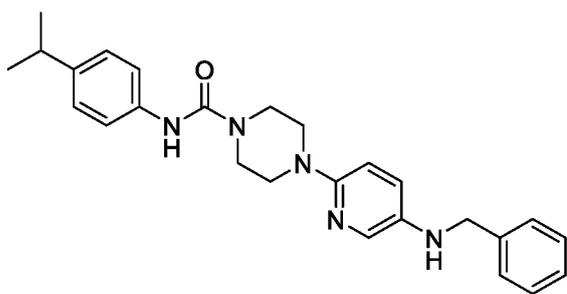
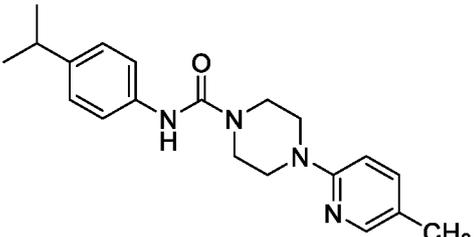
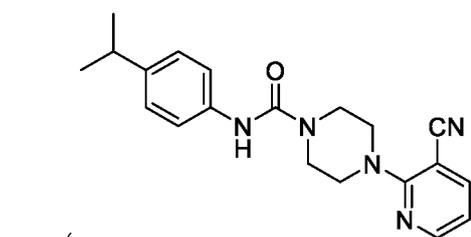
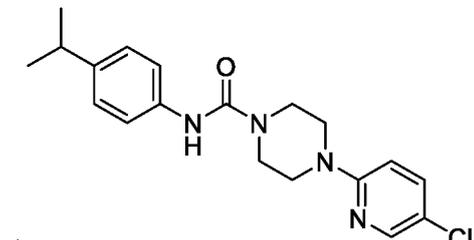
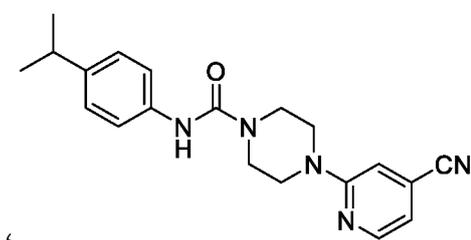
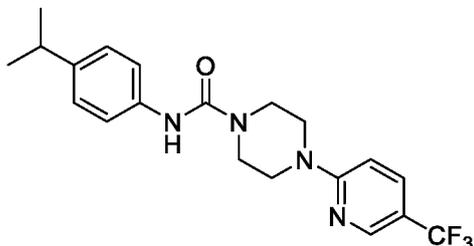
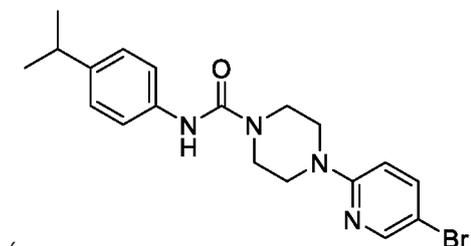
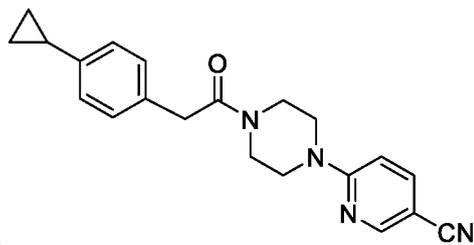
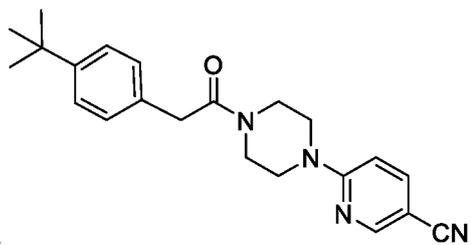
وفي جانب آخر، يتم اختيار المركب من:

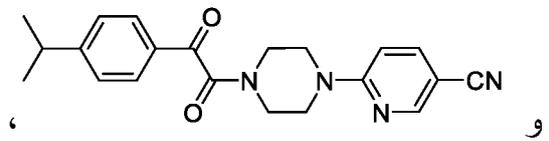
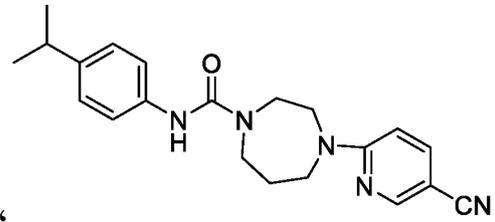
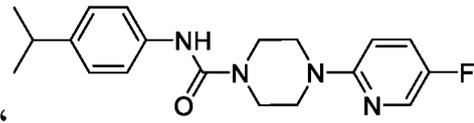
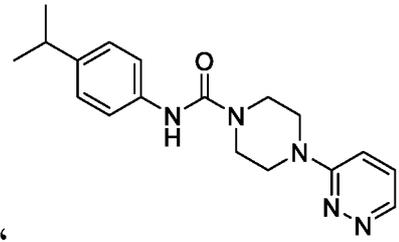
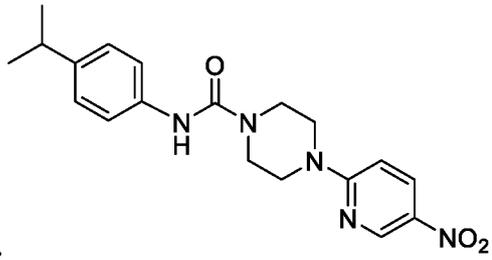


أو ملح منها مقبول صيدليًا.

5 في جانب آخر، يتم اختيار المركب من:

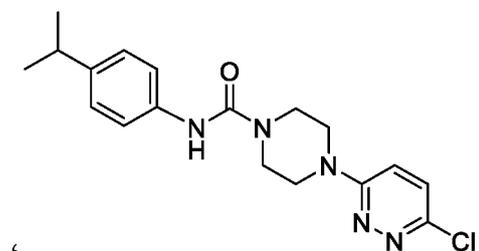
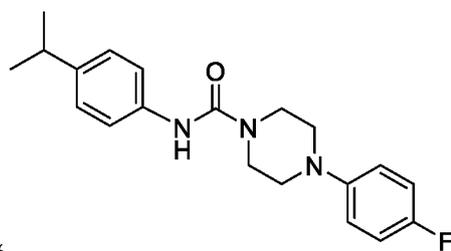
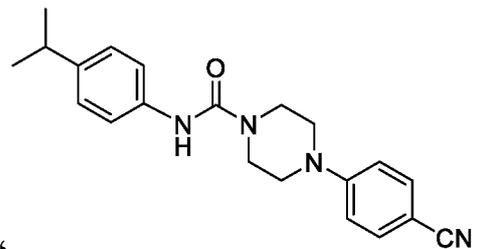
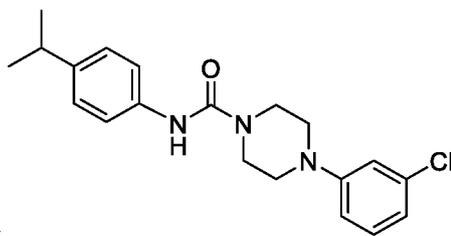
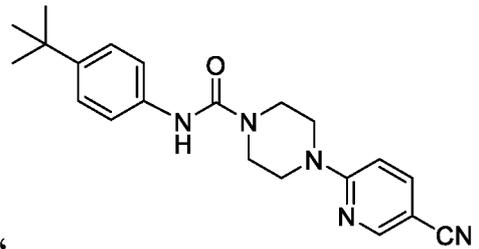
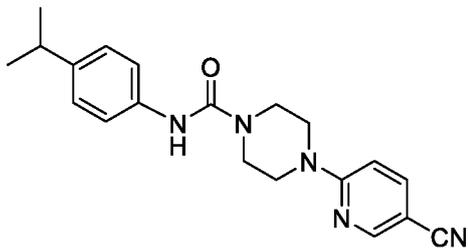


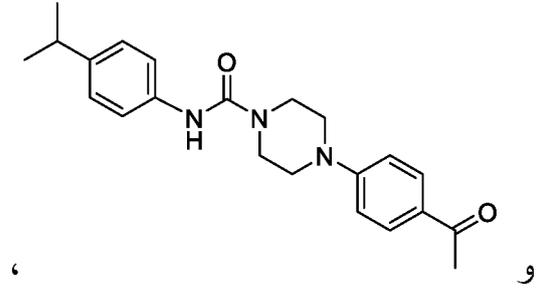




أو ملح منها مقبول صيدليًا.

في جانب آخر، يتم اختيار المركب من:





أو ملح منه مقبول صيدليًا.

أ. المجموعات A

في أحد الجوانب، يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، N(CH₃)، وCH(OH). في أحد الجوانب، يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، NH، وCH(OH). في أحد الجوانب، يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، وCH(OH). في أحد الجوانب، يتم اختيار A من O، CO، CH₂، CF₂، وCH(OH).

في جانب آخر، يتم اختيار A من O، CO، CH₂، وCF₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار A من O، CO، وCH₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار A من O، CO، وCH₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار A من O، CO، وCH₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار A من O، CO، وCH₂.

10 في جانب آخر، يتم اختيار A من NH وN(CH₃). وفي جانب آخر، A هي NH. وفي جانب آخر، A هي N(CH₃).

في جانب آخر، يتم اختيار A من NH وCH₂. في جانب آخر، A هي CH(OH).

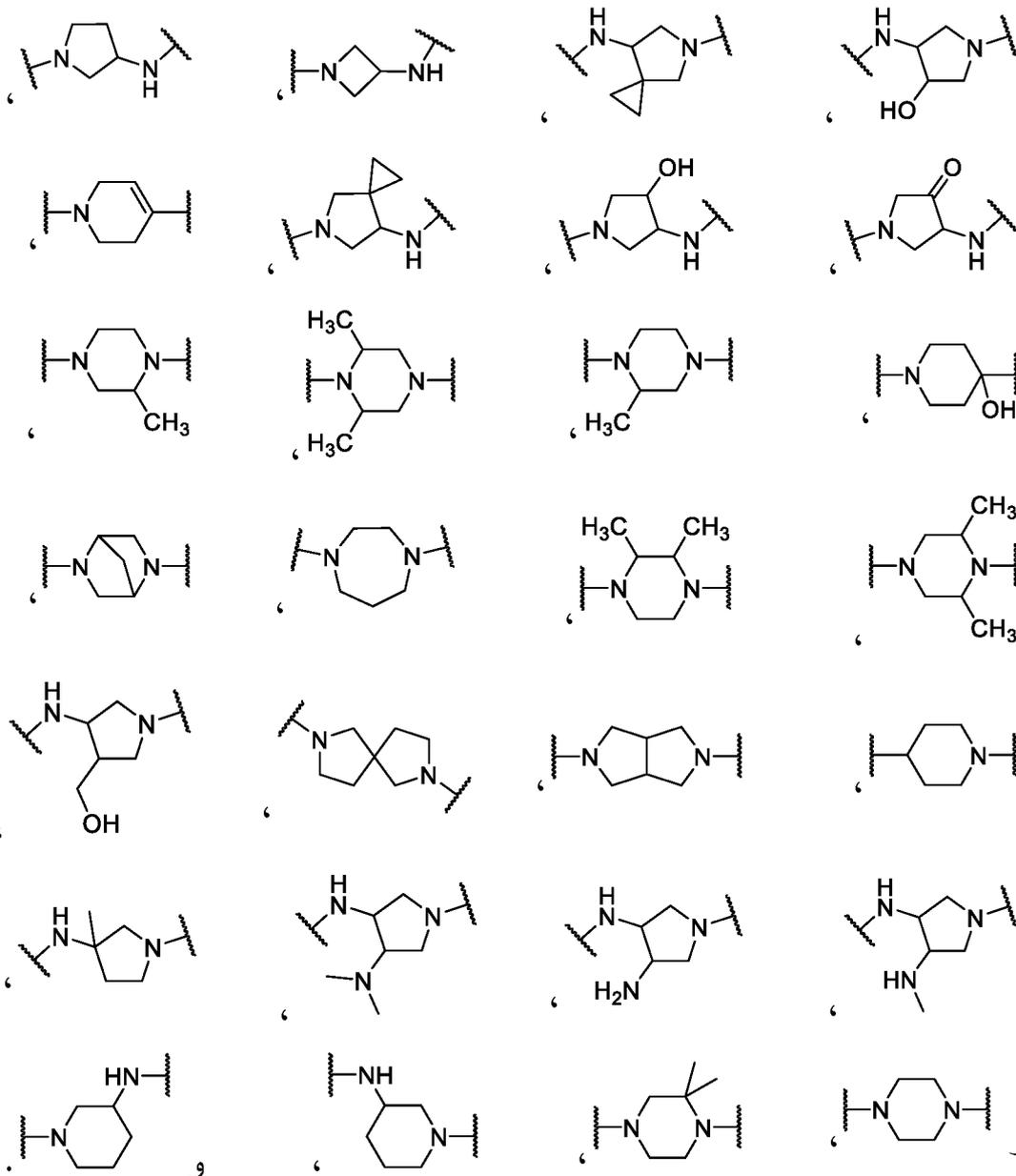
ب. مجموعات Q¹

15 في أحد الجوانب، يتم اختيار Q¹ من N وCH. في أحد الجوانب، Q¹ هي N. في أحد الجوانب، Q¹ هي CH.

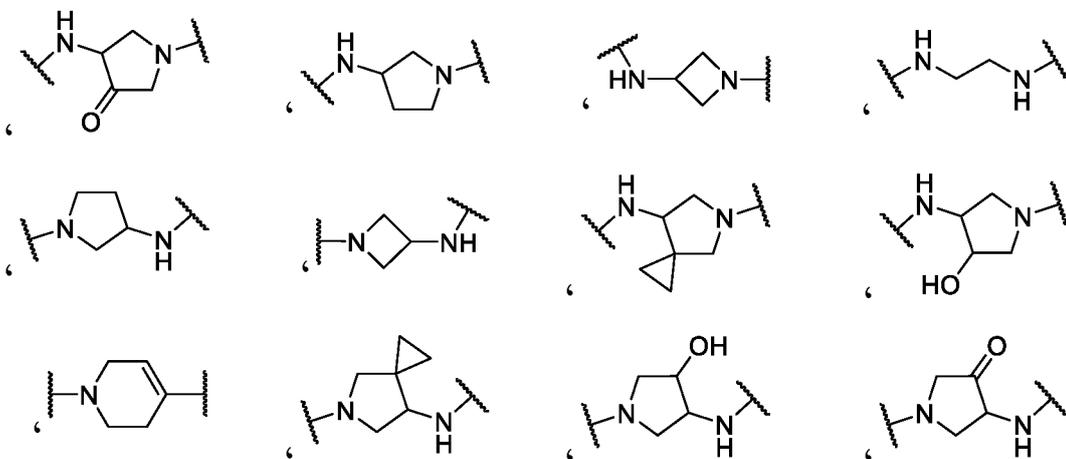
ج. مجموعات Q²

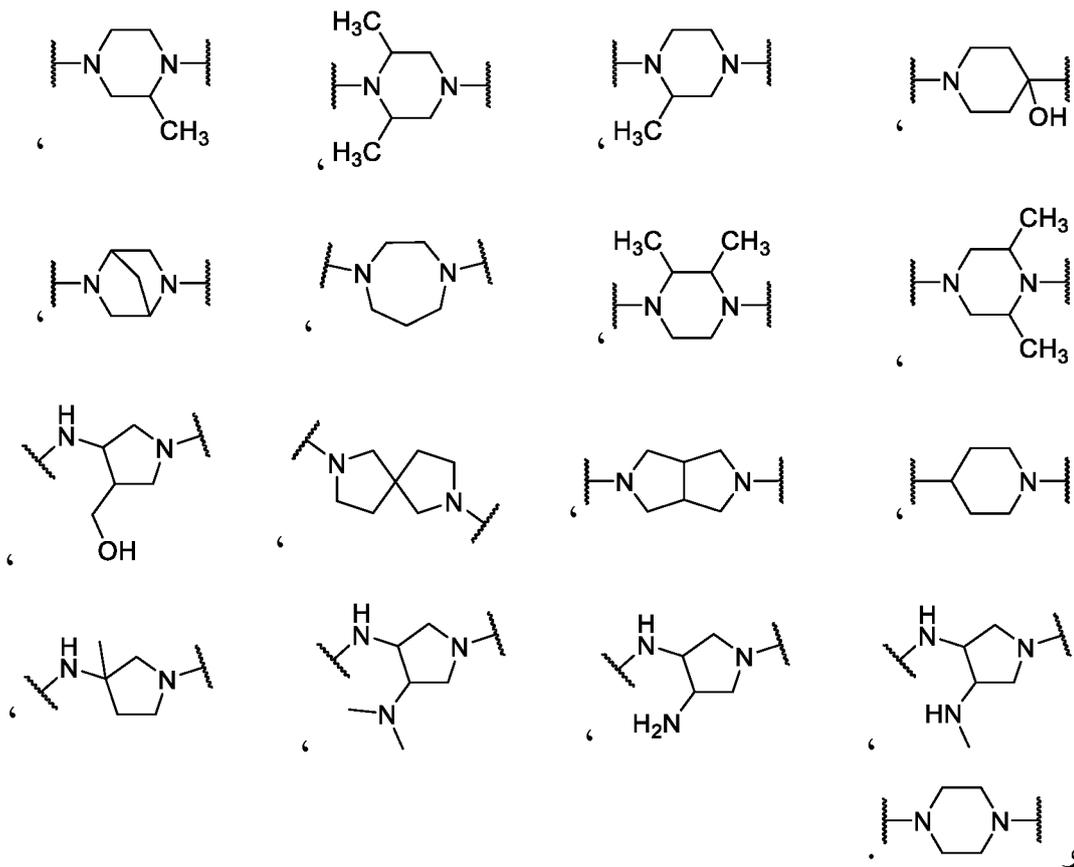
في أحد الجوانب، Q² هي بنية يتم اختيارها من:



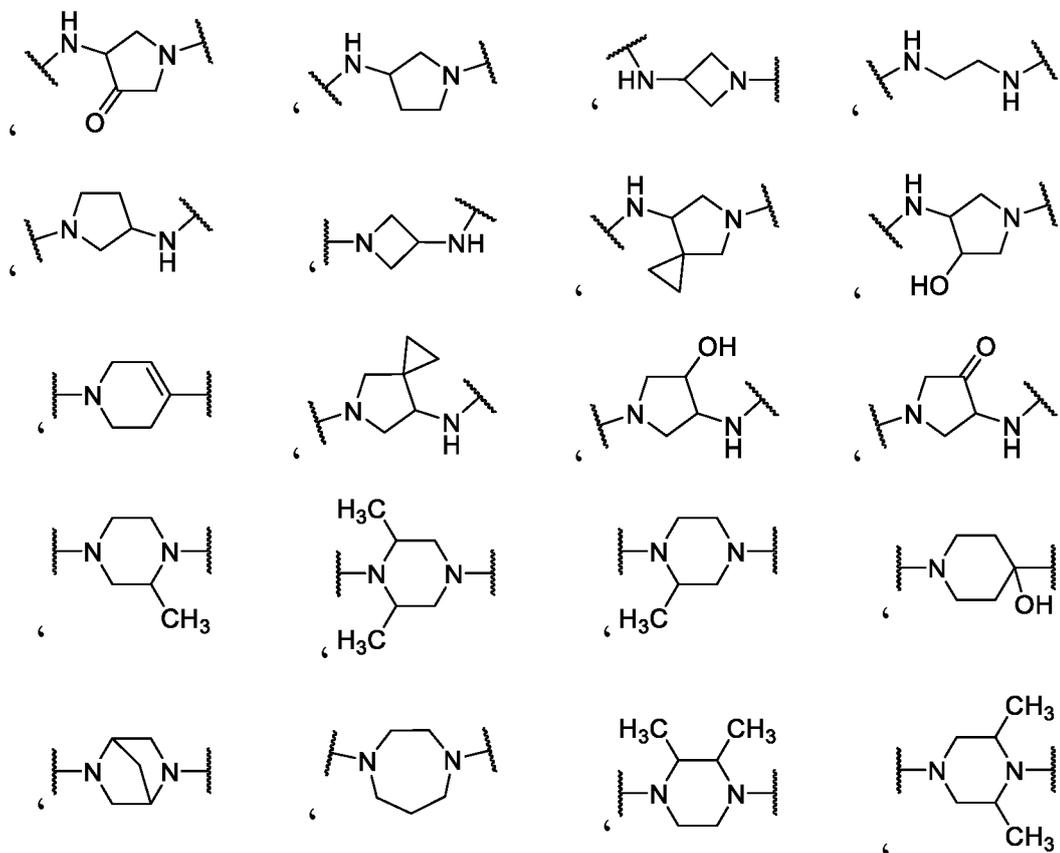


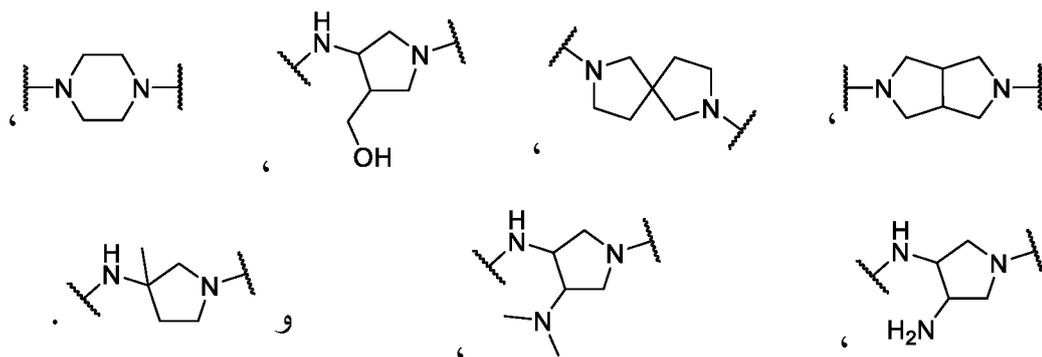
في أحد الجوانب، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



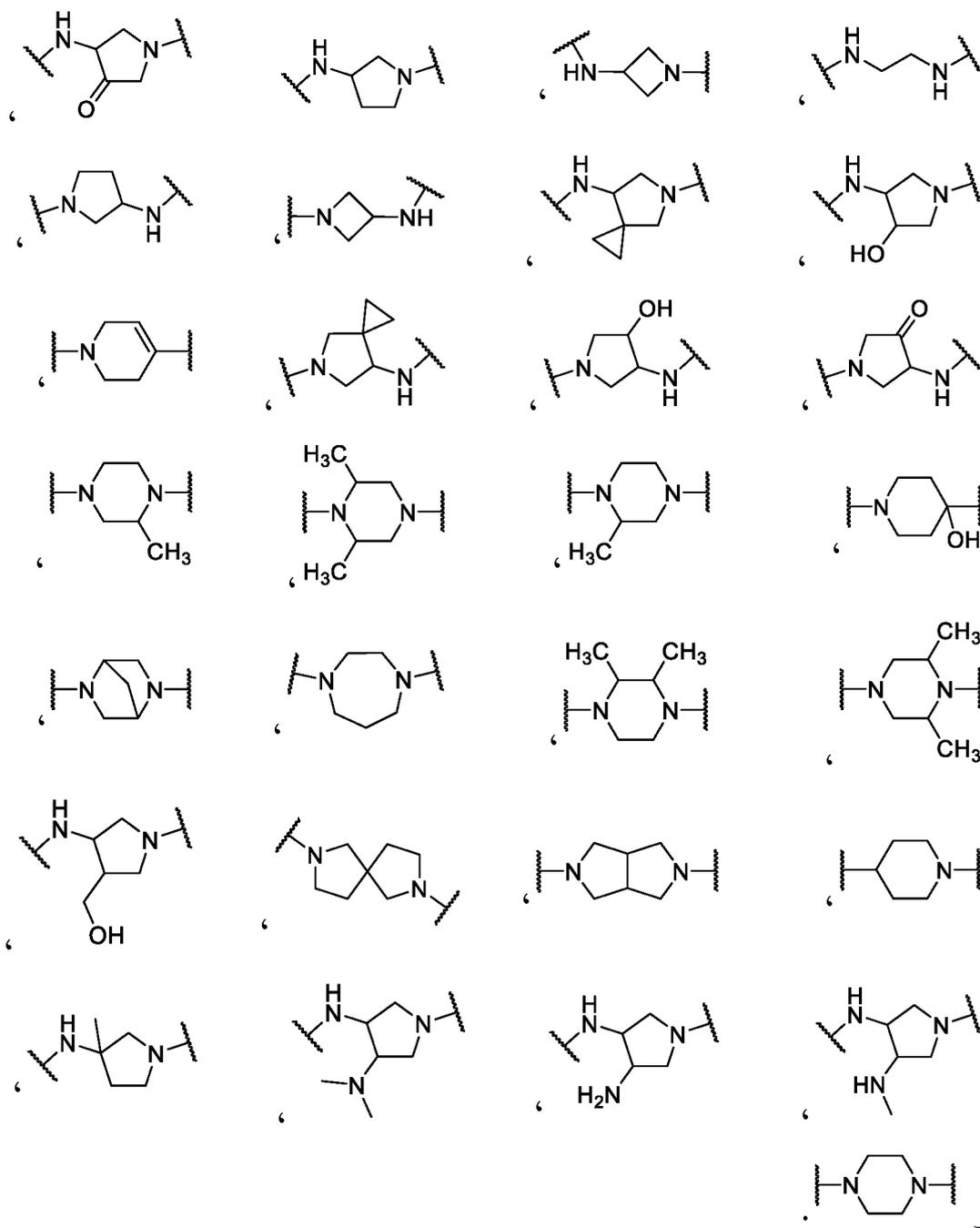


في أحد الجوانب، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

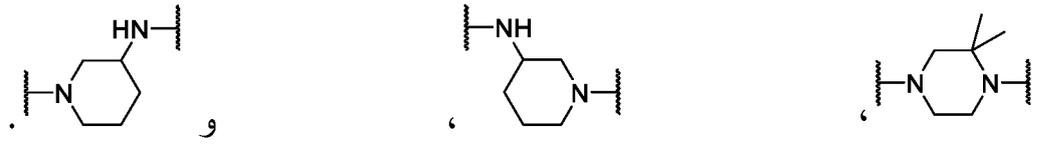




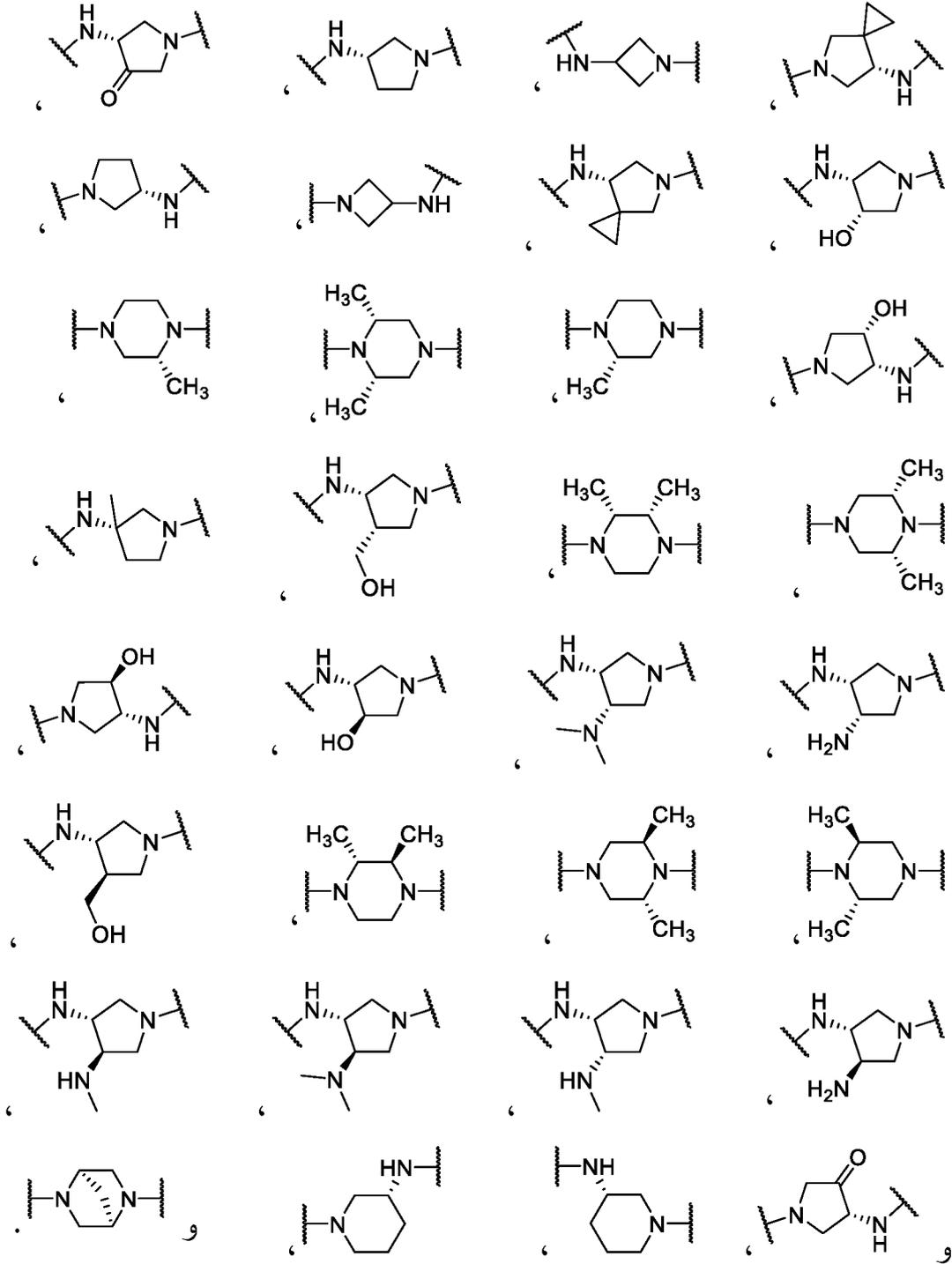
في جانب آخر، Q² هي بنية يتم اختيارها من:



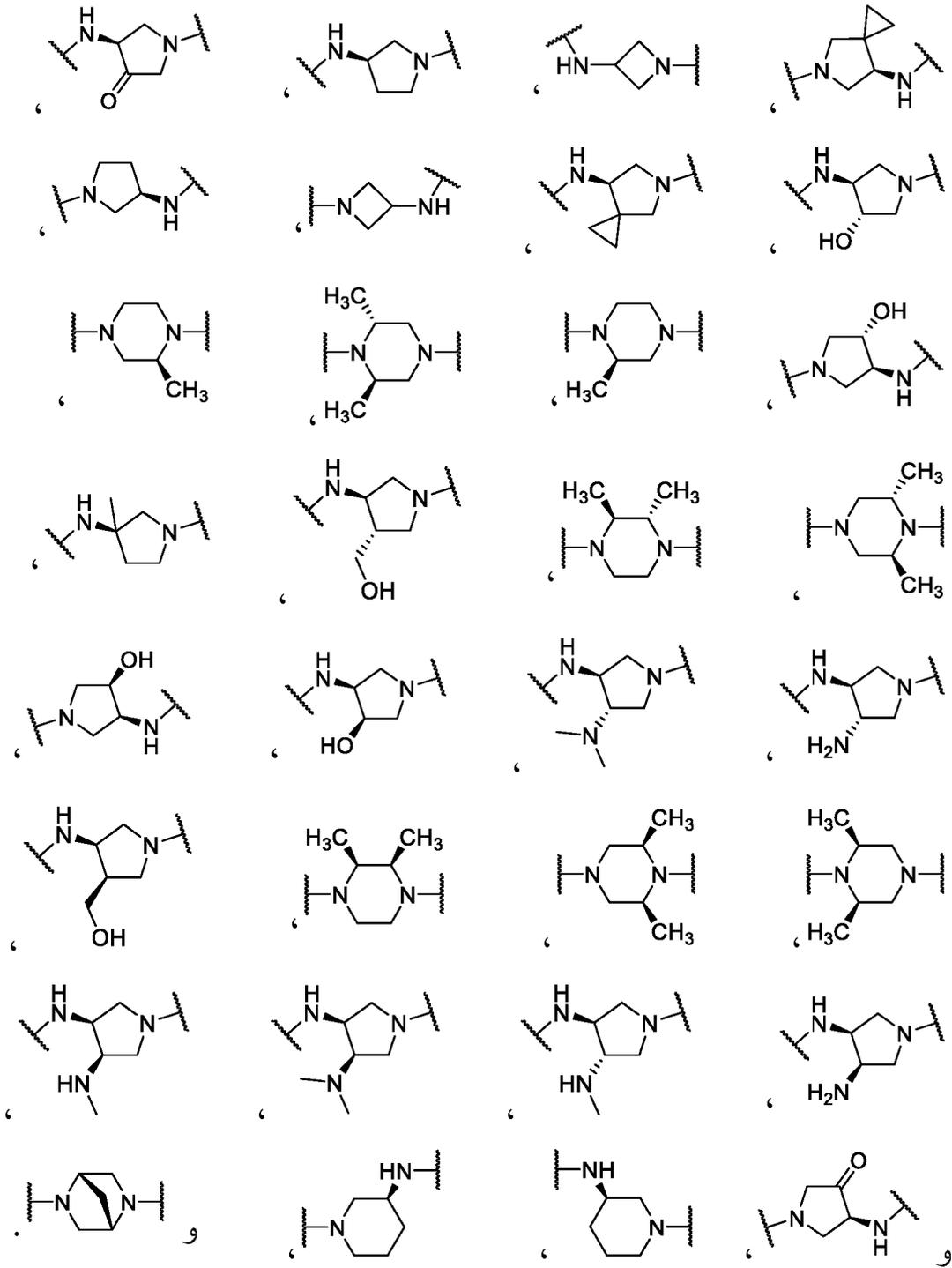
في جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



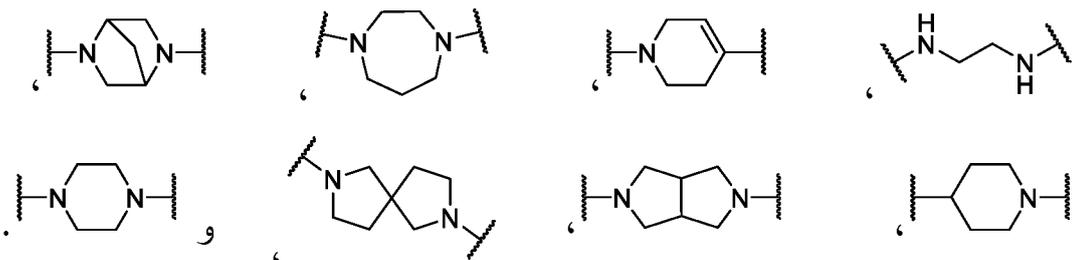
في جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



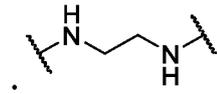
في جانب آخر، حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



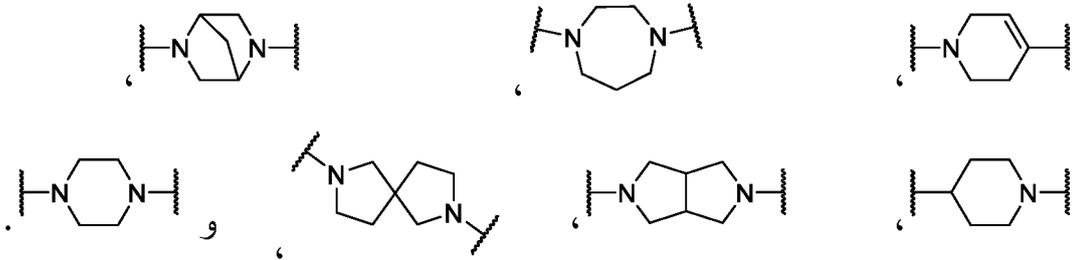
في جانب آخر، Q² هي بنية يتم اختيارها من:



وفي جانب آخر، Q^2 هي:



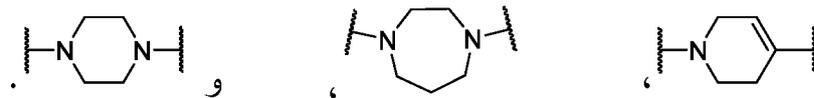
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



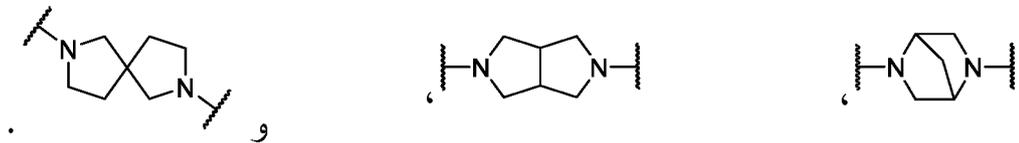
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



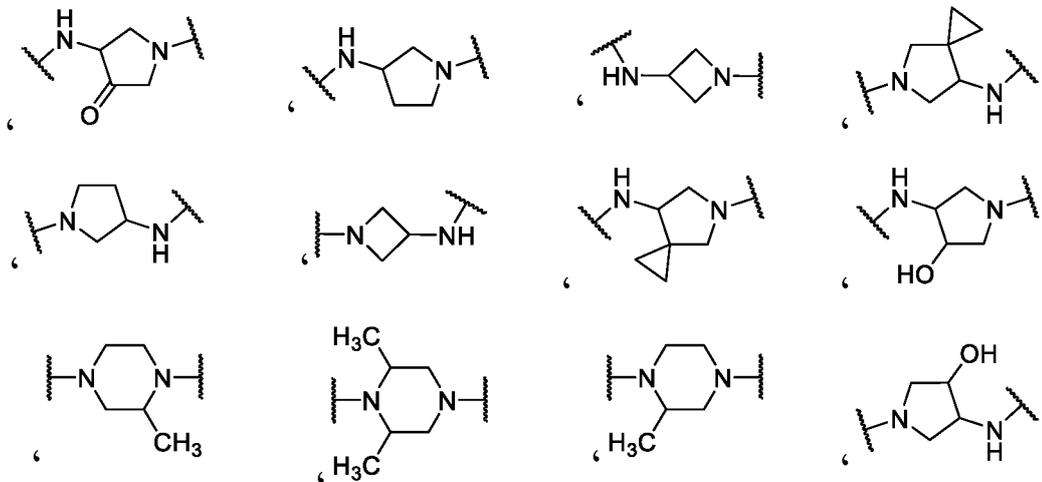
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من: 5

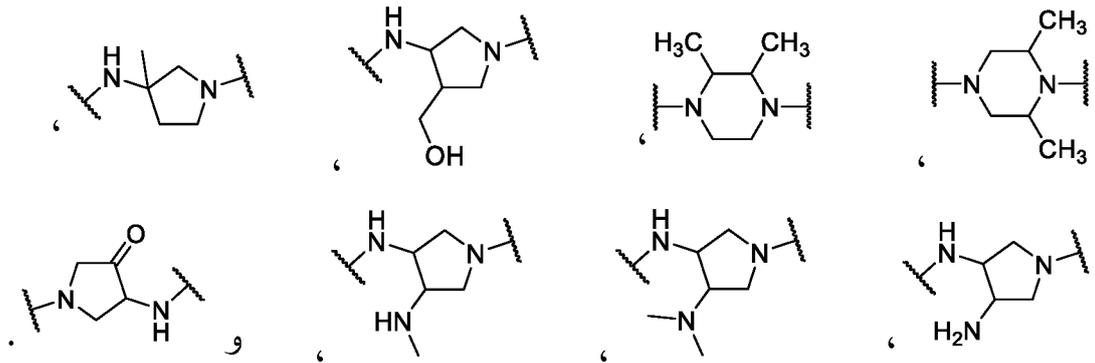


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

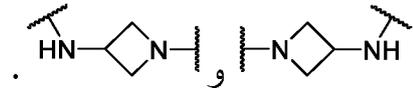


في جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

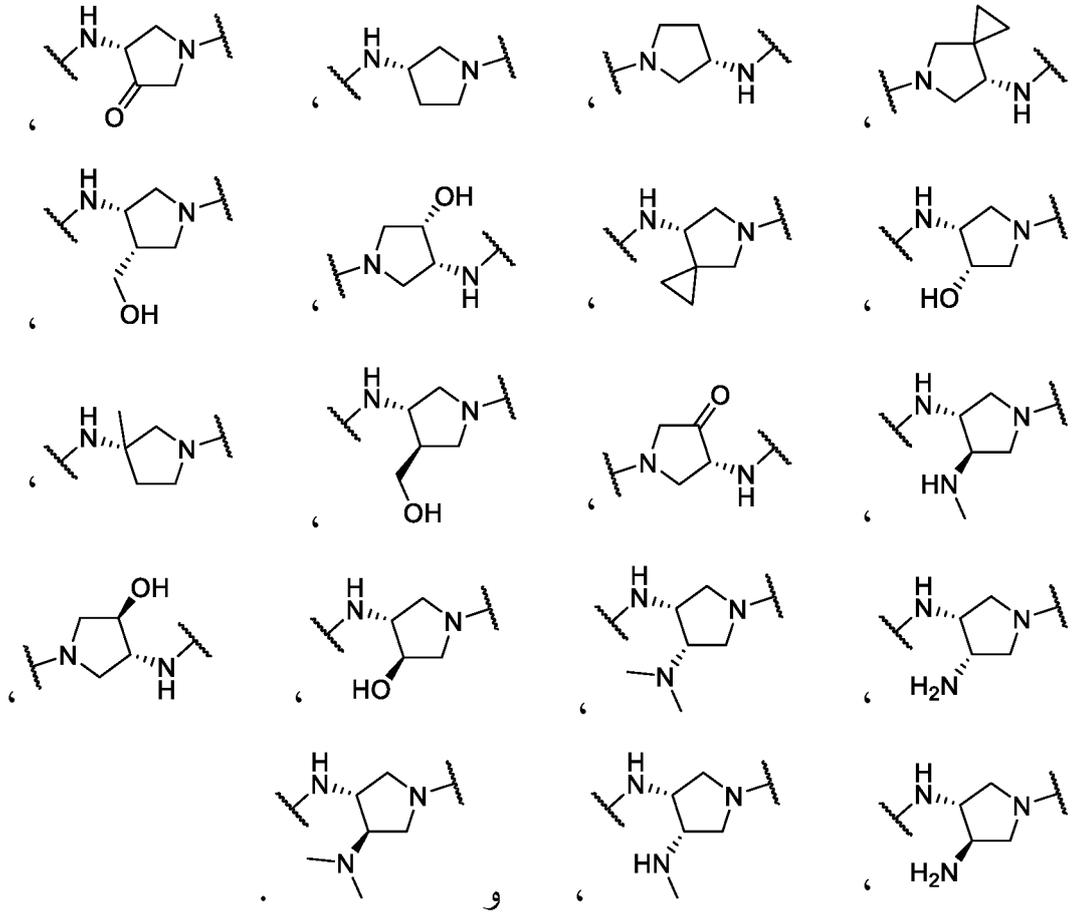




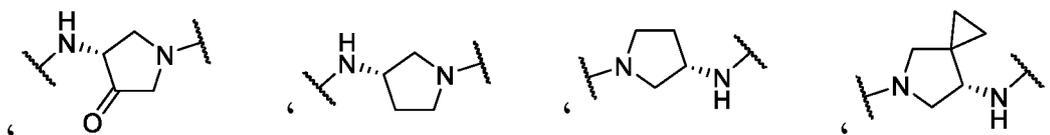
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

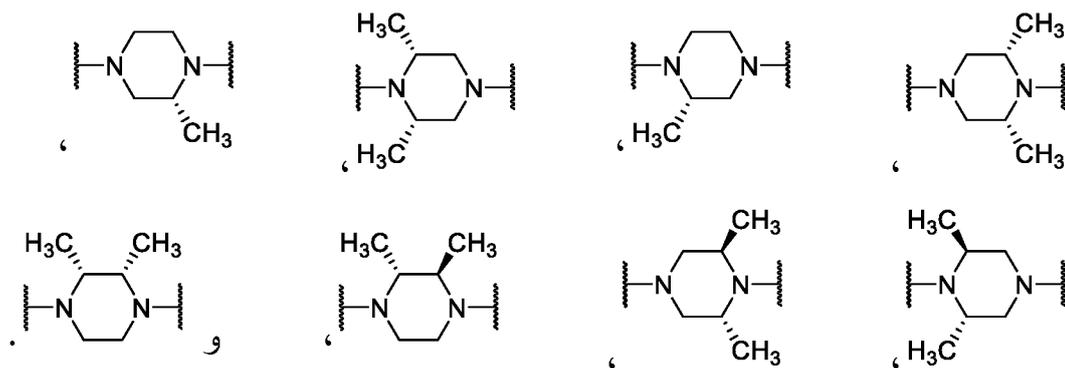


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

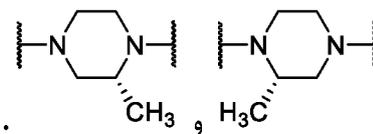


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

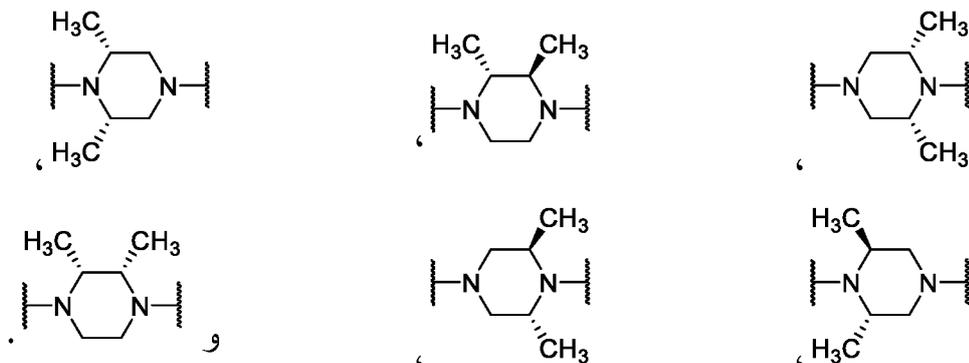




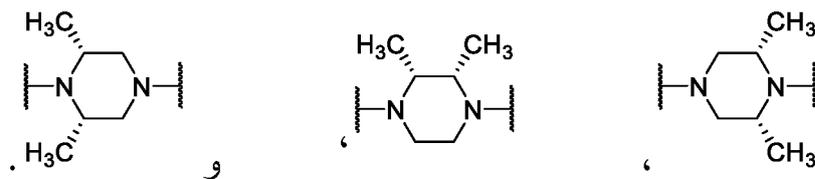
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



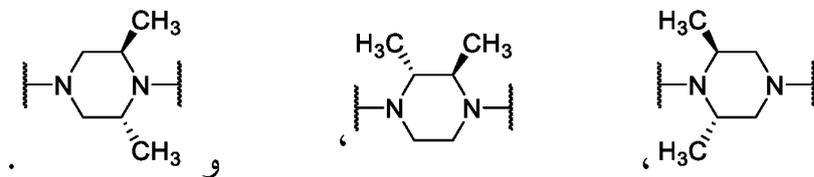
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



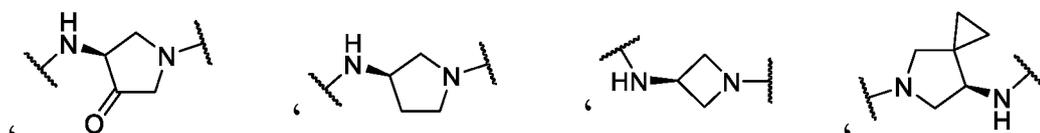
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

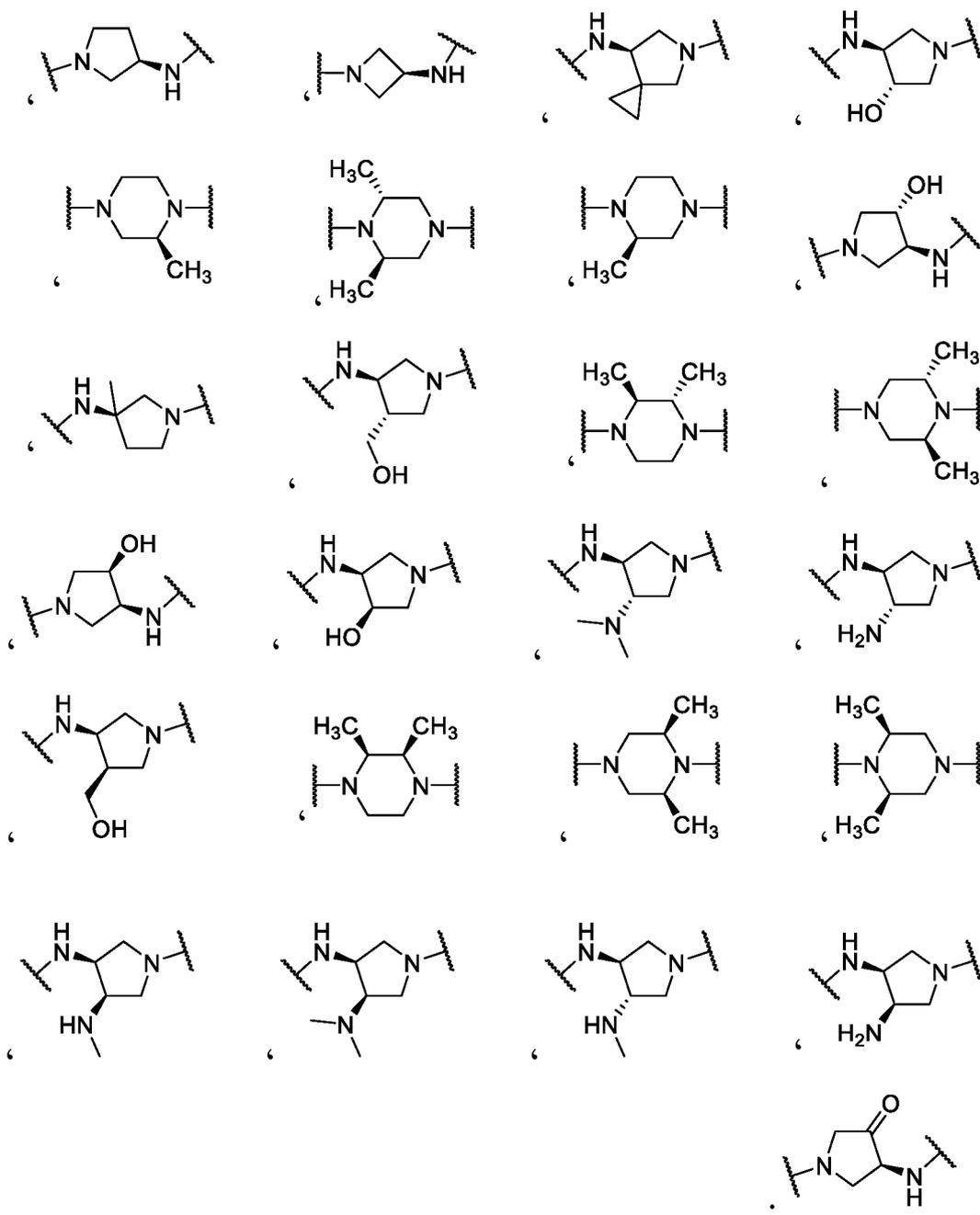


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من: 5

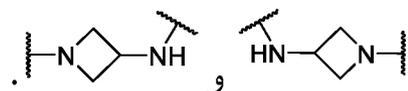


في جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

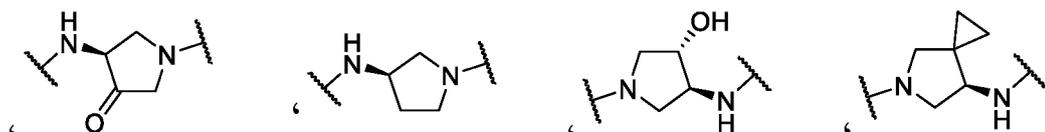


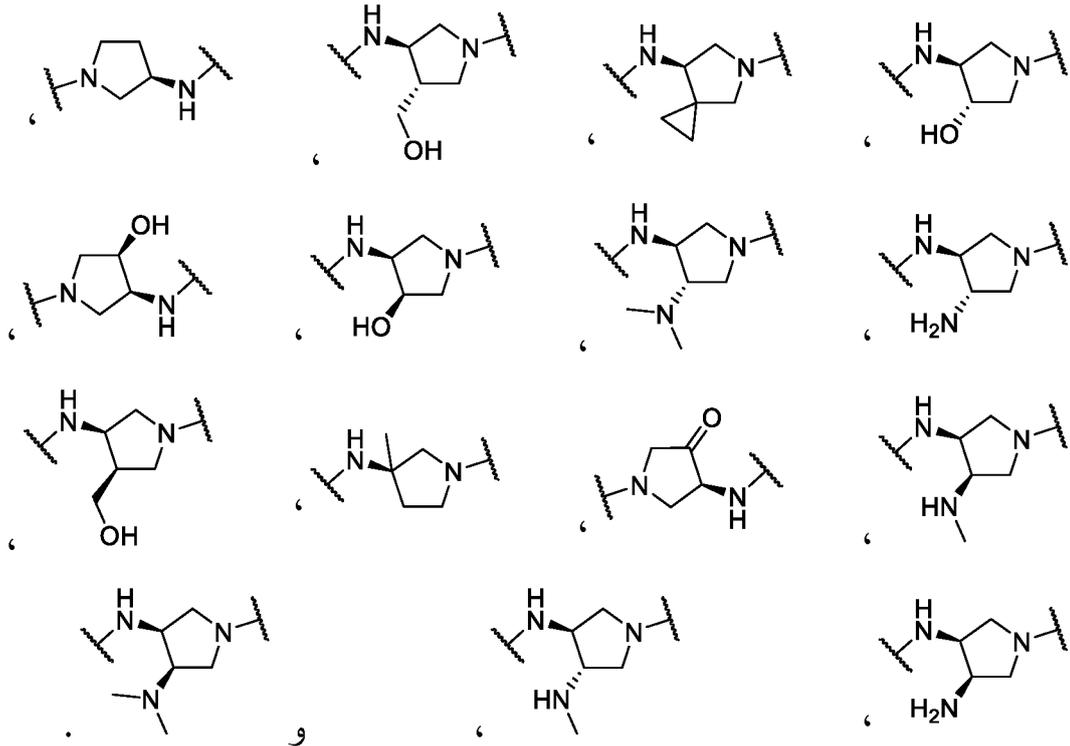


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

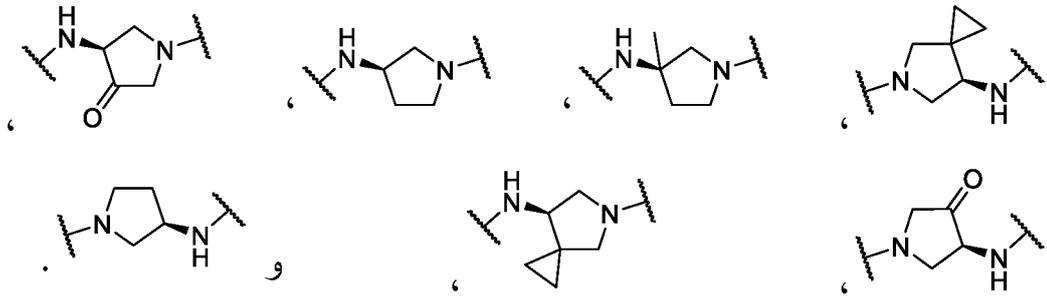


وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

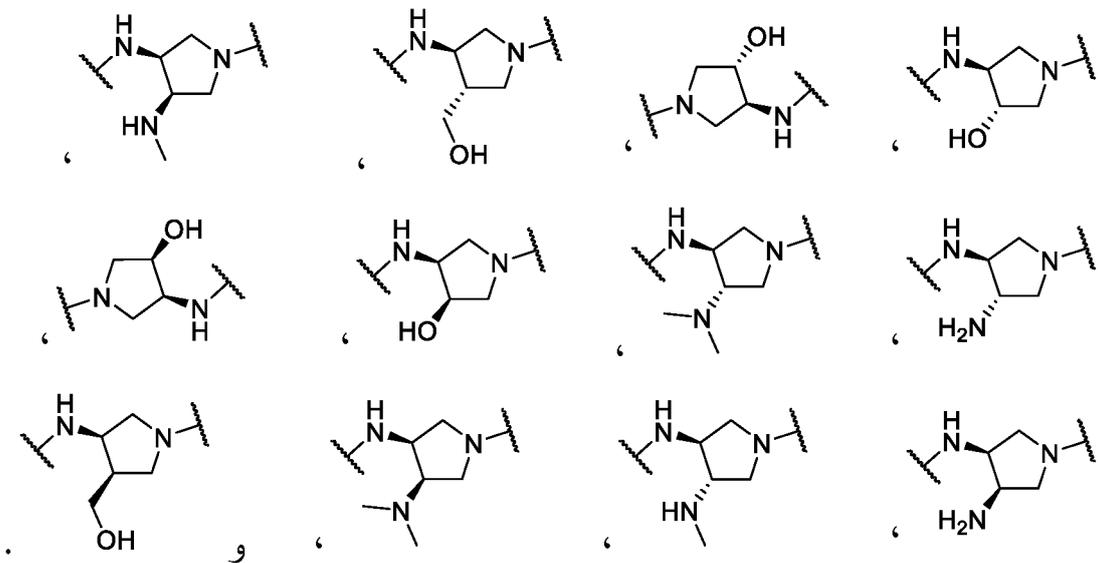




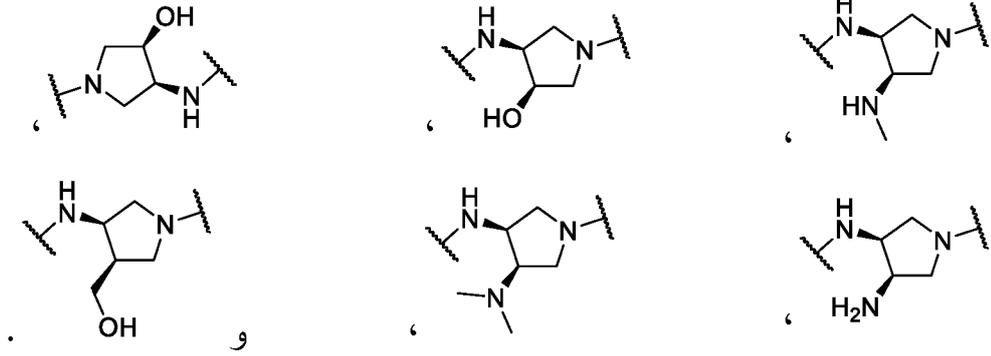
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



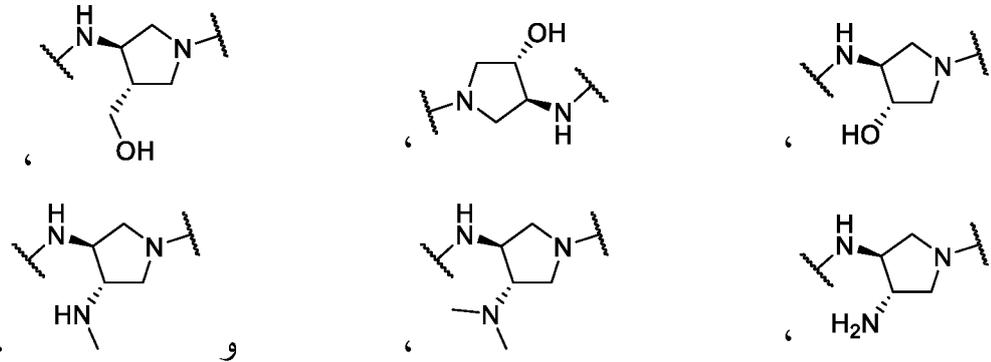
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



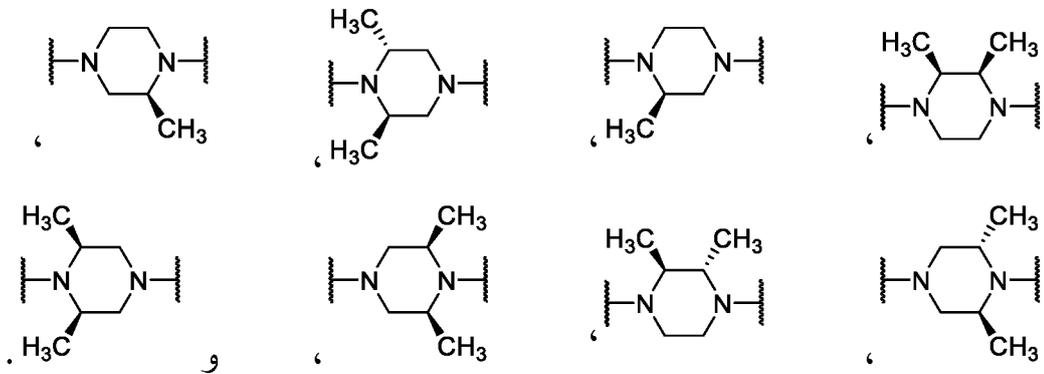
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



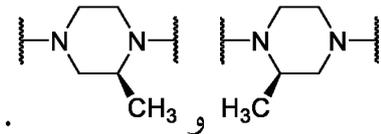
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



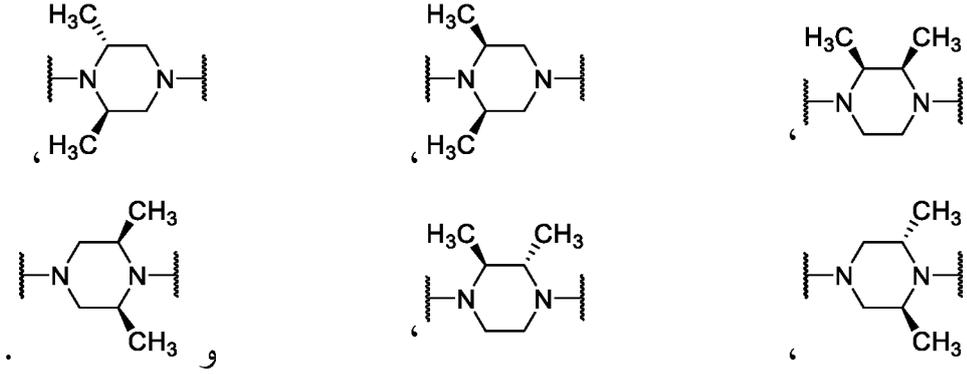
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



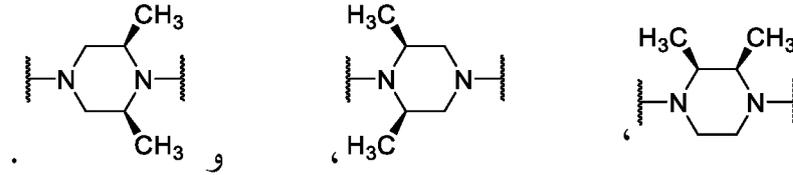
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



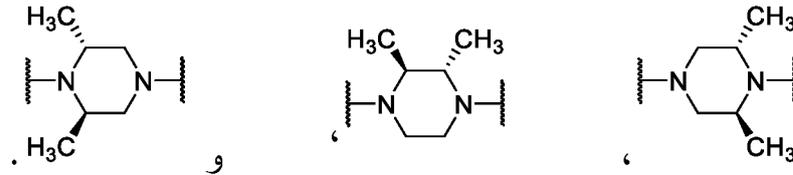
وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



وفي جانب آخر، Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



د. مجموعات X

في أحد الجوانب، X هي هالوجين. في جانب آخر، يتم اختيار X من -F، -Cl، و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار X من -F و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار X من -Cl و -F. وفي جانب آخر، X هي -I. وفي جانب آخر، X هي -Br. وفي جانب آخر، X هي -Cl. وفي جانب آخر، X هي -F.

هـ. مجموعات Z

في أحد الجوانب، يتم اختيار Z من $O(C=O)$ ، CF_2CO ، $COCH_2$ ، CH_2CO ، CO ، $CH(OH)CO$ ، $NHCO$ ، SO_2 ، CH_2SO_2 ، CF_2CO ، $O(C=O)$ من Z. وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من $CH(OH)CO$ ، $NHCO$ ، SO_2 ، CH_2SO_2 ، CO ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، CO ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ من Z. وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من CH_2CO ، $COCH_2$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ ، CO ، CH_2SO_2 ، و SO_2 . وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من CH_2CO ، $COCH_2$ ، CF_2CO ، $O(C=O)$ ، CO ، CH_2SO_2 ، و SO_2 .

و

آخر، يتم اختيار Z من $O(C=O)$ ، CF_2CO ، $COCH_2$ ، CH_2CO ، CO ، و CH_2SO_2 .

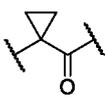
وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من $O(C=O)$ ، CF_2CO ، $COCH_2$ ، CH_2CO ، و CO .

وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من $O(C=O)$ ، CF_2CO ، $COCH_2$ ، و CH_2CO . وفي جانب آخر،

يتم اختيار Z من $O(C=O)$ ، CF_2CO ، و $COCH_2$. وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من $O(C=O)$

و CF_2CO . وفي جانب آخر، Z هي $O(C=O)$. وفي جانب آخر، Z هي CF_2CO . وفي جانب آخر،

Z هي $COCH_2$. وفي جانب آخر، Z هي CH_2CO . وفي جانب آخر، Z هي CO . وفي جانب

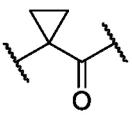
آخر، Z هي . وفي جانب آخر، Z هي CH_2SO_2 . وفي جانب آخر، Z هي SO_2 . وفي

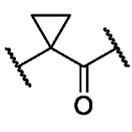
جانب آخر، Z هي $NHCO$. وفي جانب آخر، Z هي $CH(OH)CO$.

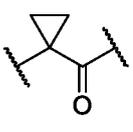
في أحد الجوانب، يتم اختيار Z من $COCH_2$ ، $O(C=O)$ ، CF_2CO ، و $CH(OH)CO$. في جانب

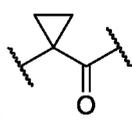
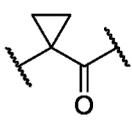
آخر، يتم اختيار Z من $COCH_2$ ، $O(C=O)$ ، و CF_2CO . وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من $COCH_2$

و $O(C=O)$.

في أحد الجوانب، يتم اختيار Z من CO ، ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، و $NHCS$.

وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من CO ، ، CH_2CO ، $COCH_2$ ، و $NHCO$. وفي جانب

آخر، يتم اختيار Z من CO ، ، CH_2CO ، و $COCH_2$. وفي جانب آخر، يتم اختيار Z

من CO ، ، و CH_2CO . وفي جانب آخر، يتم اختيار Z من CO و . وفي

جانب آخر، Z هي $NHCS$.

و. مجموعات R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c}

في أحد الجوانب، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-NO_2$ ،

$-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل،

- $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ ، $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ، $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ، $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ، $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
 وفي $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ و $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ، $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ، $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$
 جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، $-\text{F}$ ، $-\text{Cl}$ ، $-\text{Br}$ ، $-\text{NO}_2$ ،
 $-\text{CN}$ ، $-\text{OH}$ ، $-\text{SH}$ ، $-\text{NH}_2$ ، ميثيل، إيثيل، $-\text{OCH}_3$ ، $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ، $-\text{NHCH}_3$ ، $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ،
 5 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ، $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ، و $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ،
 و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، $-\text{F}$ ، $-\text{Cl}$ ، $-\text{Br}$ ، $-\text{NO}_2$ ، $-\text{CN}$ ، $-\text{OH}$ ، $-\text{SH}$ ، $-\text{NH}_2$ ، ميثيل،
 $-\text{OCH}_3$ ، $-\text{NHCH}_3$ ، $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
 في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين و C_1 - C_4 ألكيل. وفي
 جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، ميثيل، إيثيل، n -بروبيل،
 10 i -بروبيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، ميثيل،
 وإيثيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين وإيثيل. وفي
 جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين وميثيل.
 في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، C_1 - C_4 مونو هالو
 ألكيل، و C_1 - C_4 بولي هالو ألكيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة
 15 من الهيدروجين، $-\text{CH}_2\text{F}$ ، $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $-\text{CH}_2\text{Br}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ،
 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ ، $-\text{CHF}_2$ ، $-\text{CF}_3$ ، $-\text{CHCl}_2$ ، $-\text{CCl}_3$ ، $-\text{CHBr}_2$ ،
 $-\text{CBr}_3$ ، $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ، $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ، $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ ، $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ، $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ ، $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ ،
 $(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ ، $(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ ،
 20 $(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين،
 CH_2F ، $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $-\text{CH}_2\text{Br}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ، $-\text{CHF}_2$ ، $-\text{CF}_3$ ،
 CHCl_2 ، $-\text{CCl}_3$ ، $-\text{CBr}_3$ ، $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ، $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ، $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ ، $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ،
 CH_2CHBr_2 ، و $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من
 الهيدروجين، $-\text{CH}_2\text{F}$ ، $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ، $-\text{CH}_2\text{Br}$ ، $-\text{CHF}_2$ ، $-\text{CF}_3$ ، $-\text{CHCl}_2$ ، $-\text{CCl}_3$ ، $-\text{CHBr}_2$ ، و
 $-\text{CBr}_3$.
 في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين وهالوجين. وفي جانب
 آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، $-\text{F}$ ، $-\text{Cl}$ ، $-\text{Br}$. وفي جانب

آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين، -F، و -Cl. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين و -Br. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين و -Cl. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{1a} ، R^{1b} ، و R^{1c} على حدة من الهيدروجين و -F.

5 ز. مجموعات R^2

في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي. في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من $-SCH_3$ ، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين.

15 في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من هالوجين، $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي. في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من هالوجين، $-SCH_3$ ، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين.

20 في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل. في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل.

25 في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من هالوجين، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل. في جانب آخر، يتم اختيار

R^2 من هالوجين، C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكنيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، وسايكلو بروبييل.

في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل.

5 في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكنيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل. في أحد الجوانب، يتم اختيار R^2 من أيزو بروبييل وسايكلو بروبييل. في جانب آخر، R^2 هي أيزو بروبييل. في جانب آخر، R^2 هي سايكلو بروبييل.

في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 ألكنيل غير حلقي، وسايكلو

10 بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من ميثيل، إيثيل، n- بروبييل، i- بروبييل، i-propyl، إيثينيل، ethenyl، 1- بروبيينيل، 1-propenyl، 2- بروبيينيل، 2-propenyl، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من إيثيل، n- بروبييل، i- بروبييل، إيثينيل، 1- بروبيينيل، 2- بروبيينيل، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من n- بروبييل، i- بروبييل، 1- بروبيينيل، 2- بروبيينيل، وسايكلو بروبييل.

15 في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبه استبدال ب 1، أو

2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبها استبدال ب 1 أو

2 مجموعة تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبها استبدال بمجموعة تم

20 اختيارها من -OH، C1-C4 ألكيل، و C1-C4 ألكوكسي. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو

بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبها استبدال بمجموعة -OH. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبها استبدال بمجموعة ألكيل. وفي جانب

آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان وبها استبدال بمجموعة ميثيل. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتان ولا يوجد بها استبدال.

25 في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من C1-C4 ألكيل غير حلقي، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي هالو ألكيل، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي

جانب آخر، يتم اختيار R^2 من ميثيل، إيثيل، n -بروبيل، i -بروبيل، $-CH_2Br$ ، $-CH_2Cl$ ، $-CH_2F$ ،
 $-(CH_2)_2CH_2Br$ ، $-(CH_2)_2CH_2Cl$ ، $-(CH_2)_2CH_2F$ ، $-CH_2CH_2Br$ ، $-CH_2CH_2Cl$ ، $-CH_2CH_2F$
 $-CH_2CHCl_2$ ، $-CH_2CF_3$ ، $-CH_2CHF_2$ ، $-CBr_3$ ، $-CHBr_2$ ، $-CCl_3$ ، $-CHCl_2$ ، $-CF_3$ ، $-CHF_2$
 $-(CH_2)_2CHCl_2$ ، $-(CH_2)_2CF_3$ ، $-(CH_2)_2CHF_2$ ، $-CH_2CBr_3$ ، $-CH_2CHBr_2$ ، $-CH_2CCl_3$
 5 $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $-(CH_2)_2CHBr_2$ ، $(CH_2)_2CCl_3$ ، $-OCH_2F$ ، $-OCHF_2$ ، $-OCF_3$ ، $-OCH_2F$ ، $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $-(CH_2)_2CHBr_2$ ، $(CH_2)_2CCl_3$ ،
 سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من إيثيل، n -بروبيل، i -بروبيل،
 $-(CH_2)_2CH_2Br$ ، $-(CH_2)_2CH_2Cl$ ، $-(CH_2)_2CH_2F$ ، $-CH_2CH_2Br$ ، $-CH_2CH_2Cl$ ، $-CH_2CH_2F$
 $-CH_2CBr_3$ ، $-CH_2CHBr_2$ ، $-CH_2CCl_3$ ، $-CH_2CHCl_2$ ، $-CH_2CF_3$ ، $-CH_2CHF_2$
 $-(CH_2)_2CHBr_2$ ، $-(CH_2)_2CCl_3$ ، $-(CH_2)_2CHCl_2$ ، $-(CH_2)_2CF_3$ ، $(CH_2)_2CHF_2$
 10 $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $-OCH_2F$ ، $-OCHF_2$ ، $-OCF_3$ ، $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $-(CH_2)_2CHBr_2$ ، $(CH_2)_2CCl_3$ ،
 جانب آخر، يتم اختيار R^2 من n -بروبيل، i -بروبيل، $-(CH_2)_2CH_2Cl$ ، $-(CH_2)_2CH_2F$ ،
 $-(CH_2)_2CCl_3$ ، $-(CH_2)_2CHCl_2$ ، $-(CH_2)_2CF_3$ ، $-(CH_2)_2CHF_2$ ، $(CH_2)_2CH_2Br$
 $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $-(CH_2)_2CHBr_2$ ، $-OCH_2F$ ، $-OCHF_2$ ، $-OCF_3$ ، $-(CH_2)_2CBr_3$ ، $(CH_2)_2CHBr_2$ ،
 سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين.

15 في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من $-SCH_3$ ، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل غير حلقي، $C1-C4$ ألكنيل
 غير حلقي، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من
 $-Br$ ، $-Cl$ ، $-F$ ، SCH_3 ، ميثيل، إيثيل، n -بروبيل، i -بروبيل، إيثينيل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل،
 سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من $-F$ ، $-SCH_3$ ،
 $-Br$ ، $-Cl$ ، $-F$ ، SCH_3 ، إيثيل، n -بروبيل، i -بروبيل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل، سايكلو بروبييل، سايكلو
 20 بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، $-n$ -بروبيل، i -بروبيل،
 بروبييل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل، سايكلو بروبييل، وأوكسيتين.

في جانب آخر، يتم اختيار R^2 من $C1-C4$ ألكيل غير حلقي، $C1-C4$ ألكنيل غير حلقي، $(C1-C4)$
 $(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم
 اختيار R^2 من ميثيل، إيثيل، n -بروبيل، i -بروبيل، إيثينيل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل، $-NHCH_3$ ،
 25 $-N(CH_2CH_3)_2$ ، $-N(CH_3)_2$ ، $-NHCH(CH_3)_2$ ، $-NH(CH_2)_2CH_3$ ، $-NHCH_2CH_3$
 $-N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ ، $-N(CH_3)CH_2CH_3$ ، $-N(CH_2)_2CH_3$ ، $N((CH_2)_2CH_3)_2$

$N(CH_3)CH(CH_3)_2$ ، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من إيثيل، n - بروبييل، i - بروبييل، إيثينيل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل، $-NHCH_2CH_3$ ، $-N(CH(CH_3)_2)_2$ ، $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ ، $-N(CH_2CH_3)_2$ ، $-NHCH(CH_3)_2$ ، $NH(CH_2)_2CH_3$ ، $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$ ، $-N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ ، $N(CH_3)CH_2CH_3$ ، وأوكسيتين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^2 من n - بروبييل، i - بروبييل، 1-بروبينيل، 2-بروبينيل، $-NH(CH_2)_2CH_3$ ، $-NHCH(CH_3)_2$ ، $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ ، $-N(CH(CH_3)_2)_2$ ، $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$ ، $N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ ، سايكلو بروبييل، وأوكسيتين.

ح. مجموعات R^{3a} و R^{3b}

في أحد الجوانب، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $-OH$ ، $C1-C4$ ألكوكسي، و $C1-C4$ ألكيل. في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكوكسي، و $C1-C4$ ألكيل. وفي جانب آخر، تكون واحدة من R^{3a} و R^{3b} هي الهيدروجين وتكون واحدة من R^{3a} و R^{3b} هي $-OH$.

في أحد الجوانب، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، و $C1-C4$ ألكيل. في جانب آخر، تعبر كل من R^{3a} و R^{3b} عن الهيدروجين.

في أحد الجوانب، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، هالوجين، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$ ألكوكسي.

في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، ميثيل، إيثيل، n - بروبييل، i - بروبييل، n - بيوتيل، i - بيوتيل، t - بيوتيل، و s - بيوتيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، ميثيل، إيثيل، n - بروبييل، و i - بروبييل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، ميثيل، وإيثيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، وميثيل.

في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، ميثيل، إيثيل، n - بروبييل، i - بروبييل، $-OCH_3$ ، $-OCH_2CH_3$ ، $-O(CH_2)_2CH_3$ ، و $-OCH(CH_3)_2$. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، $-F$ ، $-Cl$ ، $-Br$ ، ميثيل، وإيثيل،

$-OCH_3$ ، و $-OCH_2CH_3$. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين،
-F، -Cl، -Br، وميثيل، و $-OCH_3$.

في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين و C1-C4 ألكيل. وفي جانب
آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، ميثيل، إيثيل، n-بروبيل، و i-بروبيل.
5 وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، ميثيل، وإيثيل. وفي جانب
آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين وإيثيل. وفي جانب آخر، تم اختيار كل
من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين وميثيل.

في جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، و -Br. وفي
جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين، -F، و -Cl. وفي جانب آخر،
10 تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين و I-. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من
 R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين و -Br. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على
حدة من الهيدروجين و -Cl. وفي جانب آخر، تم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين
و -F.

ط. مجموعات R^4

15 في أحد الجوانب، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، هالوجين، -CN، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ،
و NO_2 . وفي جانب آخر، R^4 هي الهيدروجين.

في جانب آخر، يتم اختيار R^4 من -CN، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، SO_2CF_3 ، و NO_2 . وفي جانب
آخر، يتم اختيار R^4 من -CN، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 . وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4
من -CN، SO_2NH_2 ، و SO_2CH_3 . وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من -CN و SO_2NH_2 . وفي
20 جانب آخر، R^4 هي NO_2 . وفي جانب آخر، R^4 هي SO_2CF_3 . وفي جانب آخر، R^4 هي SO_2CH_3 .
وفي جانب آخر، R^4 هي SO_2NH_2 . وفي جانب آخر، R^4 هي -CN.

في جانب آخر، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين وهالوجين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من
الهيدروجين، -F، -Cl، و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين، -F، و -Cl. وفي
جانب آخر، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين و I-. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين
و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من الهيدروجين و -Cl. وفي جانب آخر، يتم اختيار R^4 من
25 الهيدروجين و -F.

هـ. مجموعات R⁵

- 5 في أحد الجوانب، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من CN، هالوجين، -NO₂، SO₂NH₂، وSO₂CH₃، شرط أنه إذا كانت R⁵ هي CN و Z هي CO فإنه لا يتم استبدال Ar¹ بـ C1-C8 مونو هالو ألكيل أو C1-C8 بولي هالو ألكيل؛ وشرط أنه إذا كانت R⁵ هي هالوجين فإنه يتم اختيار Ar¹ من أريل غير متجانس به 5 أو 6 ذرات و Z لا يمكن أن تكون CO. في جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي CN.
- في جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من -NO₂، SO₂NH₂، وSO₂CH₃. وفي جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من SO₂NH₂ وSO₂CH₃. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي -NO₂. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي SO₂NH₂. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي SO₂CH₃.
- 10 في جانب آخر، تم اختيار R⁵ من هالوجين، -NO₂، SO₂NH₂، وSO₂CH₃. وفي جانب آخر، تم اختيار R⁵ من -F، -Cl، -NO₂، SO₂NH₂، وSO₂CH₃.
- في جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من CN وهالوجين. وفي جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من CN، -Cl، و-F. وفي جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من CN و-F. وفي جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من CN و-Cl.
- 15 في جانب آخر، يتم اختيار R⁵، إن وجدت، من -I، -Br، -Cl، و-F. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي -I. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي -Br. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي -Cl. وفي جانب آخر، R⁵، إن وجدت، هي -F.
- ك. مجموعات R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}
- 20 في أحد الجوانب، يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، هالوجين، -CN، -NO₂، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل.
- في أحد الجوانب، يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، هالوجين، -CN، -NO₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل
- 25

أمينو، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل. في جانب آخر، كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، هي الهيدروجين.

في أحد الجوانب، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، هالوجين، -CN، -C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل.

5

في جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، -Br، -CN، -NO₂، -NH₂، -C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل. وفي جانب

10

آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، -Br، -CN، -NO₂، -NH₂، -i بروبييل، -n بروبييل، -OCH₃، -CH₂CH₂F، -CH₂Br، -CH₂Cl، -CH₂F، -OCH(CH₃)₂، -O(CH₂)₂CH₃، OCH₂CH₃، -CHF₂، -(CH₂)₂CH₂Br، -(CH₂)₂CH₂Cl، -(CH₂)₂CH₂F، -CH₂CH₂Br، CH₂CH₂Cl، -CH₂CHCl₂، -CH₂CF₃، -CH₂CHF₂، -CBr₃، -CHBr₂، -CCl₃، -CHCl₂، CF₃، -(CH₂)₂CHCl₂، -(CH₂)₂CF₃، -(CH₂)₂CHF₂، -CH₂CBr₃، -CH₂CHBr₂، CH₂CCl₃، -NH(CH₂)₂CH₃، -NHCH₂CH₃، -NHCH₃، -(CH₂)₂CBr₃، -(CH₂)₂CHBr₂، (CH₂)₂CCl₃، -N(CH(CH₃)₂)₂، -N((CH₂)₂CH₃)₂، -N(CH₂CH₃)₂، -N(CH₃)₂، -NHCH(CH₃)₂، -N(CH₃)CH(CH₃)₂، -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃، N(CH₃)CH₂CH₃

15

آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، -Br، -CN، -NO₂، -NH₂، -i بروبييل، -n بروبييل، -OCH₃، -CH₂CH₂F، -CH₂Br، -CH₂Cl، -CH₂F، -OCH(CH₃)₂، -O(CH₂)₂CH₃، OCH₂CH₃، -CHF₂، -(CH₂)₂CH₂Br، -(CH₂)₂CH₂Cl، -(CH₂)₂CH₂F، -CH₂CH₂Br، CH₂CH₂Cl، -CH₂CHCl₂، -CH₂CF₃، -CH₂CHF₂، -CBr₃، -CHBr₂، -CCl₃، -CHCl₂، CF₃، -(CH₂)₂CHCl₂، -(CH₂)₂CF₃، -(CH₂)₂CHF₂، -CH₂CBr₃، -CH₂CHBr₂، CH₂CCl₃، -NH(CH₂)₂CH₃، -NHCH₂CH₃، -NHCH₃، -(CH₂)₂CBr₃، -(CH₂)₂CHBr₂، (CH₂)₂CCl₃، -N(CH(CH₃)₂)₂، -N((CH₂)₂CH₃)₂، -N(CH₂CH₃)₂، -N(CH₃)₂، -NHCH(CH₃)₂، -N(CH₃)CH(CH₃)₂، -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃، N(CH₃)CH₂CH₃

20

وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، -Br، -CN، -NO₂، -NH₂، -i بروبييل، -n بروبييل، -OCH₃، -CH₂CH₂F، -CH₂Br، -CH₂Cl، -CH₂F، -OCH(CH₃)₂، -O(CH₂)₂CH₃، OCH₂CH₃، -CHF₂، -(CH₂)₂CH₂Br، -(CH₂)₂CH₂Cl، -(CH₂)₂CH₂F، -CH₂CH₂Br، CH₂CH₂Cl، -CH₂CHCl₂، -CH₂CF₃، -CH₂CHF₂، -CBr₃، -CHBr₂، -CCl₃، -CHCl₂، CF₃، -(CH₂)₂CHCl₂، -(CH₂)₂CF₃، -(CH₂)₂CHF₂، -CH₂CBr₃، -CH₂CHBr₂، CH₂CCl₃، -NH(CH₂)₂CH₃، -NHCH₂CH₃، -NHCH₃، -(CH₂)₂CBr₃، -(CH₂)₂CHBr₂، (CH₂)₂CCl₃، -N(CH(CH₃)₂)₂، -N((CH₂)₂CH₃)₂، -N(CH₂CH₃)₂، -N(CH₃)₂، -NHCH(CH₃)₂، -N(CH₃)CH(CH₃)₂، -N(CH₃)(CH₂)₂CH₃، N(CH₃)CH₂CH₃

25

–CHBr₂، –CCl₃، –CHCl₂، –CF₃، –CHF₂، –CH₂Br، –CH₂Cl، –CH₂F، OCH₂CH₃،
وسايكلو بروبييل، –N(CH₃)₂، –NHCH₃، CBr₃.

في جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من
الهيدروجين، –F، –Cl، –Br، –CN، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو
ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 مونو هالو ألكوكسي، C1-C4 بولي هالو ألكوكسي، C1-C4 ألكيل

أمينو، (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من
R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، –F، –Cl، –Br، –CN،
ميثيل، إيثيل، –n بروبييل، –i بروبييل، –OCH₃، –OCH₂CH₃، –O(CH₂)₂CH₃، –OCH(CH₃)₂،

–CH₂F، –CH₂Cl، –CH₂Br، –CH₂CH₂F، –CH₂CH₂Cl، –CH₂CH₂Br، –(CH₂)₂CH₂F،
–(CH₂)₂CH₂Cl، –(CH₂)₂CH₂Br، –CHF₂، –CF₃، –CHCl₂، –CCl₃، –CHBr₂، –CBr₃،

–CH₂CHF₂، –CH₂CF₃، –CH₂CHCl₂، –CH₂CCl₃، –CH₂CHBr₂، –CH₂CBr₃،
–(CH₂)₂CHF₂، –(CH₂)₂CF₃، –(CH₂)₂CHCl₂، –(CH₂)₂CCl₃، –(CH₂)₂CHBr₂،
–NHCH₃، –NHCH₂CH₃، –NH(CH₂)₂CH₃، –NHCH(CH₃)₂، –N(CH₃)₂،

–N(CH₂CH₃)₂، –N((CH₂)₂CH₃)₂، –N(CH(CH₃)₂)₂، –N(CH₃)CH₂CH₃،
N(CH₃)(CH₂)₂CH₃، –N(CH₃)CH(CH₃)₂، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من

R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، –F، –Cl، –Br، –CN،
ميثيل، إيثيل، –OCH₃، –OCH₂CH₃، –CH₂F، –CH₂Cl، –CH₂Br، –CH₂CH₂F، –CH₂CH₂Cl،
–CH₂CH₂Br، –CHF₂، –CF₃، –CHCl₂، –CCl₃، –CHBr₂، –CBr₃، –CH₂CF₃،

–CH₂CHCl₂، –CH₂CCl₃، –CH₂CHBr₂، –CH₂CBr₃، –NHCH₃، –NHCH₂CH₃،
N(CH₃)₂، –N(CH₂CH₃)₂، –N(CH₃)CH₂CH₃، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار

كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، –F، –Cl،
Br، –CN، ميثيل، –OCH₃، –OCH₂CH₃، –CH₂F، –CH₂Cl، –CH₂Br، –CHF₂، –CF₃،

CHCl₂، –CCl₃، –CHBr₂، –CBr₃، –NHCH₃، –N(CH₃)₂، وسايكلو بروبييل.

في جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن وجدت، كل منها على حدة من
الهيدروجين و C1-C4 ألكيل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a}، R^{20b}، R^{20c}، و R^{20d}، إن

وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، ميثيل، إيثيل، –n بروبييل، –i بروبييل. وفي جانب

آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، ميثيل، وإيثيل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين وإيثيل. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين وميثيل.

5 في جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين وهالوجين. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، -Cl، و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين، -F، و -Cl. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين و-I. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين و -Cl. وفي جانب آخر، يتم اختيار كل من R^{20a} ، R^{20b} ، R^{20c} ، و R^{20d} ، إن وجدت، كل منها على حدة من الهيدروجين و -F.

ل. مجموعات R^{21}

15 في أحد الجوانب، يتم اختيار، R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، -SO₂NH₂، -SO₂CH₃، و -SO₂CF₃، و Cy^1 . في جانب آخر، يتم اختيار، R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، -SO₂NH₂، و -SO₂CH₃، و SO_2CF_3 . وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، و -SO₂NH₂، و SO_2CH_3 . وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{21} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، و -SO₂NH₂، و SO_2CH_3 ، وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{21} ، إن وجدت، من -CN، و -NO₂.

20 في جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -NO₂. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -SO₂NH₂. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي SO_2CH_3 . وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي SO_2CF_3 . وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي Cy^1 .

في جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN ويتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من -CN وهالوجين. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN ويتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من -CN، -F، و -Br.

25 وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN ويتم اختيار R^{22} ، إن وجدت، من -CN، -F، و -Cl. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN و R^{22} ، إن وجدت، هي -CN. وفي جانب آخر، R^{21} ،

إن وجدت، هي -CN و R^{22} ، إن وجدت، هي -I. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN و R^{22} ، إن وجدت، هي -Br. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN و R^{22} ، إن وجدت، هي -Cl. وفي جانب آخر، R^{21} ، إن وجدت، هي -CN و R^{22} ، إن وجدت، هي -F.

م. مجموعات R^{22}

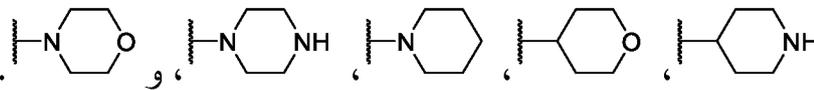
5 في أحد الجوانب، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -CN، هالوجين، -NO₂، SO₂CH₃، SO₂NH₂، و SO₂CF₃. في جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -CN، هالوجين، -NO₂، SO₂NH₂، و SO₂CH₃. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -CN، هالوجين، -NO₂، و SO₂NH₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -CN، هالوجين، و -NO₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -CN، هالوجين.

10 في جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي -CN. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي -NO₂. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي SO₂NH₂. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي SO₂CH₃. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي SO₂CF₃.

15 في جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي هالوجين. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -F، -Cl، و -Br. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -F و -Cl. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{22} ، إن وجدت، من -I. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي -Br. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي -Cl. وفي جانب آخر، R^{22} ، إن وجدت، هي -F.

ن. مجموعات R^{23}

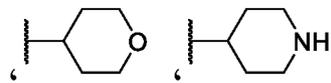
في أحد الجوانب، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، SO₂NH₂، SO₂CH₃، و SO₂CF₃.

20 سايكلو هكسيل، ، وفي جانب

آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، SO₂NH₂، و SO₂CH₃. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من -CN، -NO₂، و SO₂NH₂. وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من -CN، و -NO₂.

في جانب آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي $-CN$. وفي جانب آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي $-NO_2$. وفي جانب آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي SO_2NH_2 . وفي جانب آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي SO_2CH_3 . وفي جانب آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي SO_2CF_3 .

في جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من سايكلو هكسيل،



و و و ، وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من

5

و و و ، وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن وجدت، من

سايكلو هكسيل، ، و ، و ، وفي جانب آخر، يتم اختيار، R^{23} ، إن

وجدت، من ، و ، و ، و ، وفي جانب

آخر، R^{23} ، إن وجدت، هي سايكلو هكسيل.

10 س. مجموعات R^{24}

في أحد الجوانب يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ، و SO_2CF_3 ، شرط أنه إذا كانت A هي NH أو $N(CH_3)$ ، فإن R^{24} لا تكون عبارة عن $-NO_2$. وفي

جانب آخر يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، SO_2NH_2 ، و SO_2CH_3 . وفي

جانب آخر يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، $-NO_2$ ، و SO_2NH_2 . وفي جانب آخر

15 يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-CN$ ، هالوجين، و $-NO_2$. وفي جانب آخر يتم اختيار، R^{24} ، إن

وجدت، من $-CN$ وهالوجين.

في جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-CN$. وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-NO_2$. وفي

جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي SO_2NH_2 . وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي SO_2CH_3 .

وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي SO_2CF_3 .

20 في جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي هالوجين. وفي جانب آخر يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من

$-F$ ، $-Cl$ ، و $-Br$. وفي جانب آخر يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-F$ و $-Br$. وفي جانب آخر

يتم اختيار، R^{24} ، إن وجدت، من $-F$ و $-Cl$. وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-I$. وفي جانب

آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-Br$. وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-Cl$. وفي جانب آخر، R^{24} ، إن وجدت، هي $-F$.

ع. مجموعات R^{25}

في أحد الجوانب يتم اختيار، R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، $-SO_2NH_2$ ، $-SO_2CH_3$ و $-SO_2CF_3$.
5 في جانب آخر يتم اختيار، R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ ، $-SO_2NH_2$ و $-SO_2CH_3$. وفي جانب آخر يتم اختيار، R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ ، $-NO_2$ و $-SO_2NH_2$. وفي جانب آخر يتم اختيار، R^{25} ، إن وجدت، من $-CN$ و $-NO_2$.

في جانب آخر، R^{25} ، إن وجدت، هي $-CN$. وفي جانب آخر، R^{25} ، إن وجدت، هي $-NO_2$. وفي جانب آخر، R^{25} ، إن وجدت، هي $-SO_2NH_2$. وفي جانب آخر، R^{25} ، إن وجدت، هي $-SO_2CH_3$.
10 وفي جانب آخر، R^{25} ، إن وجدت، هي $-SO_2CF_3$.

ف. مجموعات Ar^1

في أحد الجوانب، يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $-C1$ $C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكنيل غير حلقي، $C1-C8$ هيدروكسي ألكيل، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $C1-C8$ ألكوكسي، $C1-C8$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C8$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C8$ ألكيل أمينو غير حلقي، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، $-CO$ ($C1-C8$ $C8$ ألكيل غير حلقي)، سايكلو بروبييل، سايكلو بيوتيل، وأوكسيتين، حيث يتم استبدال سايكلو بروبييل، وسايكلو بيوتيل، وأوكسيتين على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، $C1-C4$ ألكيل، و $C1-C4$ ألكوكسي.

20 في أحد الجوانب، يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال ب 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $-C1$ $C8$ ألكيل غير حلقي، $C1-C8$ ألكنيل غير حلقي، $C1-C8$ هيدروكسي ألكيل، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل، $C1-C8$ ألكوكسي، $C1-C8$ مونو هالو ألكوكسي، $C1-C8$ بولي هالو ألكوكسي، $C1-C8$ ألكيل أمينو غير حلقي، $(C1-C8)(C1-C8)$ داي ألكيل أمينو، $-CO$ ($C1-C8$ $C8$ ألكيل غير حلقي)، وسايكلو بروبييل.
25

في أحد الجوانب، يتم اختيار Ar^1 من فيورانيل، 3-أيزو بروبييل أيزوكسازول، 6-أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5- أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5- تيترا بيوتيل بيريدين 2-يل، 5- برومو بيريدين 2-يل، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين 2-يل، 3- بيريدينيل، 4-بيريدينيل، وبيريميدينيل، وبها استبدال بـ 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، -OH، -SH، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو.

في جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس وبها استبدال بـ 1 أو 2 مجموعة تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، -OH، -SH، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكينيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس وأحادي التشبع باستخدام مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، -OH، -SH، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكينيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من أريل وأريل غير متجانس ولا يوجد به استبدال.

في جانب آخر، Ar^1 هي أريل به استبدال بـ 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، -OH، -SH، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكينيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar^1 هي أريل به استبدال بـ 1 أو 2 مجموعة تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، -OH، -SH، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكينيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل.

5 C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8) (C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar¹ هي أريل أحادي به استبدال بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، - CO(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar¹ هي أريل لا يوجد به استبدال.

10 في جانب آخر، Ar¹ هي فينيل به استبدال بـ 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فينيل به استبدال بـ 1 أو 2 مجموعة تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فينيل أحادي به استبدال بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، - CO(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فينيل لا يوجد به استبدال.

25 في جانب آخر، Ar¹ هي أريل غير متجانس به استبدال بـ 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-

- 5 C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar^1 هي أريل غير متجانس به استبدال بـ 1 أو 2 مجموعة تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-
- 10 C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar^1 هي أريل غير متجانس أحادي به استبدال بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي، C1-C8 ألكنيل غير حلقي، C1-C8 هيدروكسي ألكيل، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 بولي هالو ألكيل، C1-C8 ألكوكسي، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو، CO-(C1-C8) ألكيل غير حلقي، وسايكلو بروبييل. وفي جانب آخر، Ar^1 هي أريل غير متجانس لا يوجد به استبدال.
- 15 في جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من فيورانيل، 3-أيزو بروبييل أيزوكسازول، 6-أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5-أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5-تيترا بيوتيل بيريدين 2-يل، 5-برومو بيريدين 2-يل، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين 2-يل، 3-بيريدينيل، 4-بيريدينيل، وبيريميدينيل، وبها استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من فيورانيل، 3-أيزو بروبييل أيزوكسازول، 6-أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5-أيزو بروبييل بيريدين 2-يل، 5-تيترا بيوتيل بيريدين 2-يل، 5-برومو بيريدين 2-يل، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين 2-يل، 3-بيريدينيل، 4-بيريدينيل، وبيريميدينيل، وبها استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Ar^1 من فيورانيل، 3-أيزو بروبييل أيزوكسازول،

- 6-أيزو بروبييل بيريدين -2-يل، 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل، 5- تيترا بيوتيل بيريدين -2-يل، 5- برومو بيريدين -2-يل، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين -2-يل، 3- بيريدينيل، 4- بيريدينيل، وبيريميدينيل، وبه استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Ar¹ من فيورانيل، 3-أيزو بروبييل أيزوكسازول، 6-أيزو بروبييل بيريدين -2-يل، 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل، 5- تيترا بيوتيل بيريدين -2-يل، 5- برومو بيريدين -2-يل، 5- (بروب-1-ين-2-يل) بيريدين -2-يل، 3- بيريدينيل، 4-بيريدينيل، وبيريميدينيل، ولا يوجد به استبدال.
- في جانب آخر، Ar¹ هي فيورانيل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فيورانيل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فيورانيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي فيورانيل لا يوجد به استبدال.
- في جانب آخر، Ar¹ هي 3- أيزو بروبييل أيزوكسازول به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3- أيزو بروبييل أيزوكسازول به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3- أيزو بروبييل أيزوكسازول به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل،

C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-C1 (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 3- أيزو بروبييل أيزوكسازول لا يوجد به استبدال.

5 في جانب آخر، Ar^1 هي 6- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-C1 (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 6- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 6- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 6- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل لا يوجد به استبدال.

15 في جانب آخر، Ar^1 هي 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-C1 (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و (C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5- أيزو بروبييل بيريدين -2-يل لا يوجد به استبدال.

في جانب آخر، Ar^1 هي 5-تيترا بيوتيل بيريدين-2-يل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-تيترا بيوتيل بيريدين-2-يل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-تيترا بيوتيل بيريدين-2-يل به استبدال بأحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-تيترا بيوتيل بيريدين-2-يل لا يوجد بها استبدال.

في جانب آخر، Ar^1 هي 5-برومو بيريدين-2-يل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-برومو بيريدين-2-يل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-برومو بيريدين-2-يل به استبدال بأحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-برومو بيريدين-2-يل لا يوجد بها استبدال.

في جانب آخر، Ar^1 هي 5-(بروب-1-ين-2-يل) بيريدين-2-يل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $C1-C4$ (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي 5-(بروب-1-ين-2-يل) بيريدين-2-يل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، -

5 SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 5-(بروب-1-ين-2-يل) بيريدين-2-يل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 5-(بروب-1-ين-2-يل) بيريدين-2-يل لا يوجد به استبدال.

10 في جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل لا يوجد به استبدال.

20 في جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar¹ هي 3-بيريدينيل لا يوجد به استبدال.

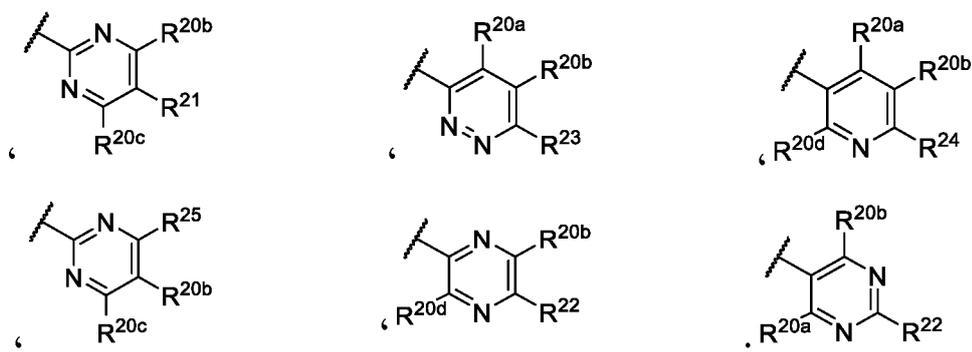
في جانب آخر، Ar^1 هي بيريميدينيل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي بيريميدينيل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي بيريميدينيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Ar^1 هي بيريميدينيل لا يوجد به استبدال.

5

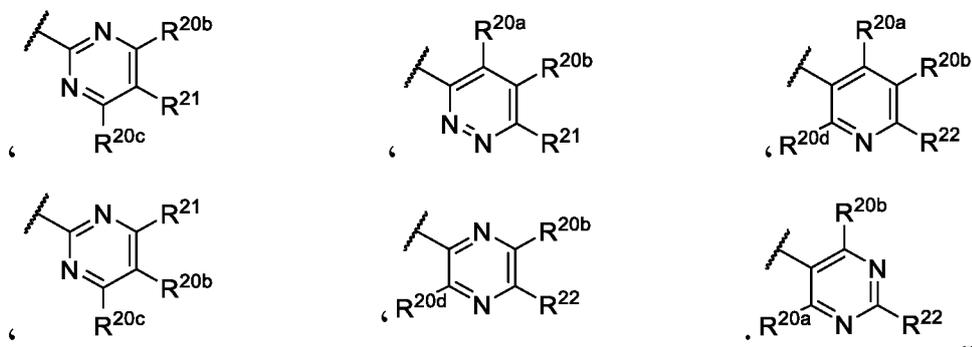
10

ص. مجموعات Ar^2

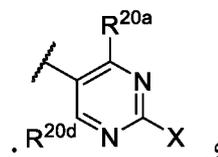
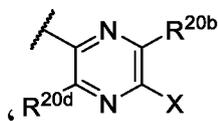
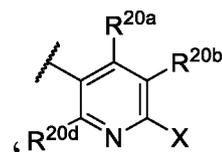
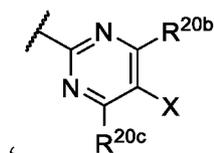
في أحد الجوانب، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



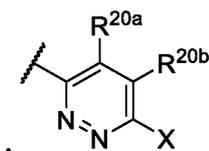
في أحد الجوانب، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



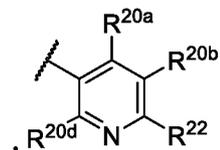
في أحد الجوانب، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



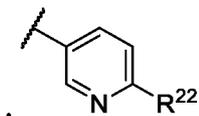
في أحد الجوانب، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



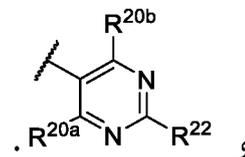
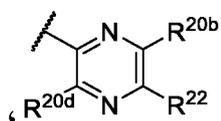
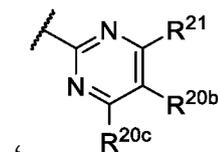
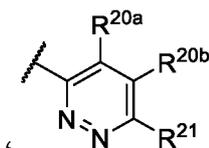
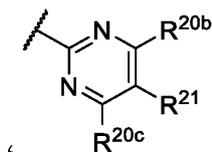
في جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



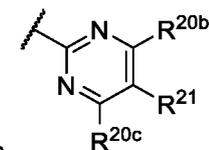
وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

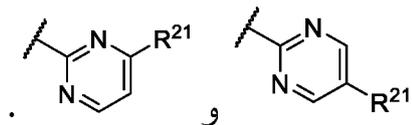


وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

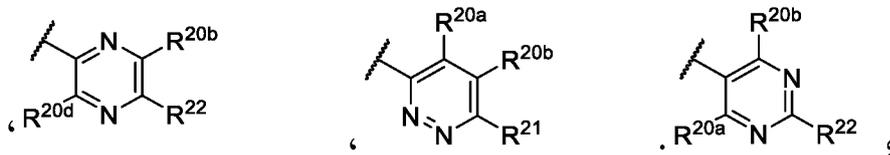


وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

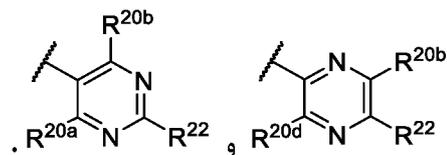
10



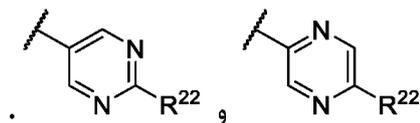
وفي جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



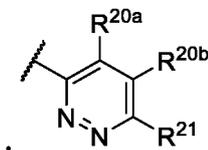
وفي جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



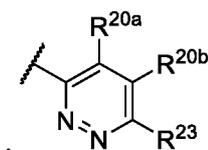
5 وفي جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



وفي جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

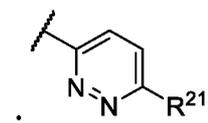


في جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

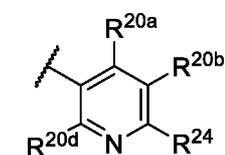


10

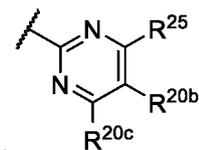
وفي جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



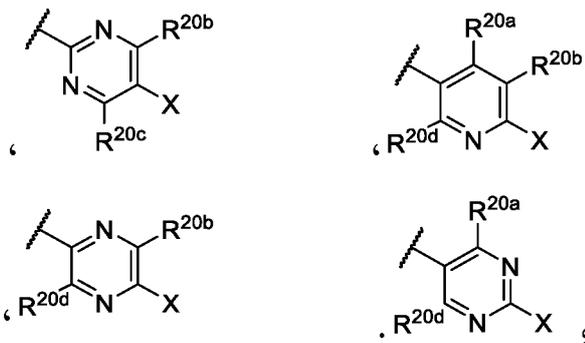
في جانب آخر، Ar² هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



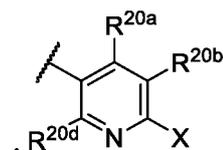
في جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



في جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:

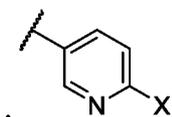


وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:

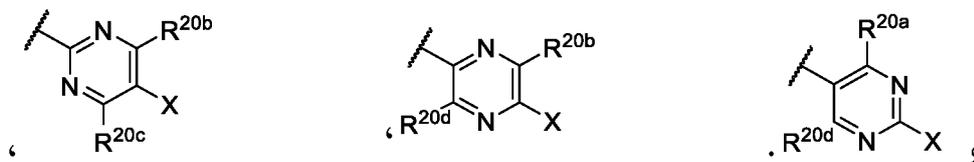


5

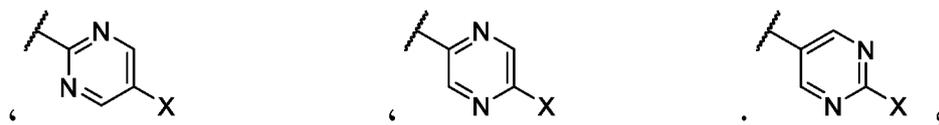
وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



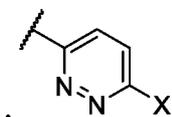
وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



وفي جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة صيغة تم اختيارها من:



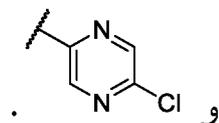
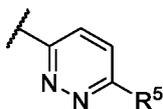
في جانب آخر، Ar^2 هي بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



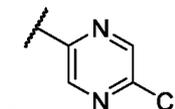
10

ق. مجموعات Ar^3

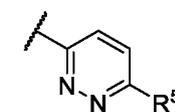
في أحد الجوانب، Ar^3 هي بنية يتم اختيارها من:



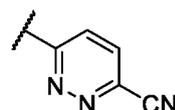
في جانب آخر، Ar^3 هي :



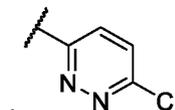
5 في جانب آخر، Ar^3 هي :



في جانب آخر، Ar^3 هي :



في جانب آخر، Ar^3 هي :



10

ر. مجموعات Cy^1

في أحد الجوانب، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل غير متجانس، أريل، وأريل غير متجانس وبها استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، ألكيل، C1-C4، مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو.

15

في جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل غير متجانس، أريل، وأريل غير متجانس وبها استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، ألكيل، C1-C4، مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو.

20 وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل غير متجانس، أريل،

- وأريل غير متجانس وبها استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -
- OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل غير متجانس، أريل، وأريل غير متجانس وبه استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو ألكيل، سايكلو ألكيل غير متجانس، أريل، وأريل غير متجانس ولا يوجد به استبدال.
- 5
- في جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو بروبيل، إيميدازوليل، بيرازوليل، بيروليل، بيريدينيل، مورفولينيل، وبيرازينيل وبها استبدال ب 0، 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو بروبيل، إيميدازوليل، بيرازوليل، بيروليل، بيريدينيل، مورفولينيل، وبيرازينيل وبها استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو بروبيل، إيميدازوليل، بيرازوليل، بيروليل، بيريدينيل، مورفولينيل، وبيرازينيل وبها استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو بروبيل، إيميدازوليل، بيرازوليل، بيروليل، بيريدينيل، مورفولينيل، وبيرازينيل وبه استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy¹، إن وجدت، من سايكلو بروبيل، إيميدازوليل، بيرازوليل، بيروليل، بيريدينيل، مورفولينيل، وبيرازينيل وبها استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو.
- 10
- 15
- 20
- 25

- في جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من سايكلو ألكيل وسايكلو ألكيل غير متجانس وبها استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 5 إن وجدت، من سايكلو ألكيل وسايكلو ألكيل غير متجانس وبها استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 10 إن وجدت، من سايكلو ألكيل وسايكلو ألكيل غير متجانس وبها استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 15 إن وجدت، من سايكلو ألكيل وسايكلو ألكيل غير متجانس ولا يوجد به استبدال. في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي سايكلو ألكيل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، و $(C1-C4)(C1-C4)$ 20 داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي سايكلو ألكيل به استبدال ب 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، و $(C1-C4)(C1-C4)$ 25 داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي سايكلو ألكيل لا يوجد به استبدال. في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي سايكلو بروبييل به استبدال ب 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، و $(C1-C4)(C1-C4)$ 1 داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي سايكلو بروبييل به استبدال ب 0 أو 1

- مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي مورفولينيل لا يوجد به استبدال.
- في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبريدينيل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبريدينيل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبريدينيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبريدينيل لا يوجد به استبدال.
- في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبرازينيل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبرازينيل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبرازينيل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي بيبرازينيل لا يوجد به استبدال.
- في جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من أريل وأريل غير متجانس وبها استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و-(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت،

- من أريل وأريل غير متجانس وبها استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، -
- 5 CN، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من أريل وأريل غير متجانس وبه استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، يتم اختيار Cy^1 ، إن وجدت، من أريل وأريل غير متجانس ولا يوجد به استبدال.
- 10 في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل لا يوجد به استبدال.
- 20 في جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل غير متجانس به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل غير متجانس به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-NH_2$ ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$ ألكيل أمينو، و $(C1-C4)(C1-C4)$ داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy^1 ، إن وجدت، هي أريل غير متجانس به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، $-NO_2$ ، $-CN$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، -
- 25 NH_2 ، $C1-C4$ ألكيل، $C1-C4$ مونو هالو ألكيل، $C1-C4$ بولي هالو ألكيل، $C1-C4$ ألكوكسي، $C1-C4$

C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي أريل غير متجانس لا يوجد به استبدال.

في جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي إيميدازوليل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4)

5 (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي إيميدازوليل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4)

(C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي إيميدازوليل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4)

10 (C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي إيميدازوليل لا يوجد به استبدال. في جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيرازوليل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو

15 هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيرازوليل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو

ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيرازوليل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو

20 ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيرازوليل لا يوجد به استبدال. في جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيروليل به استبدال بـ 0، 1، أو 2 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو

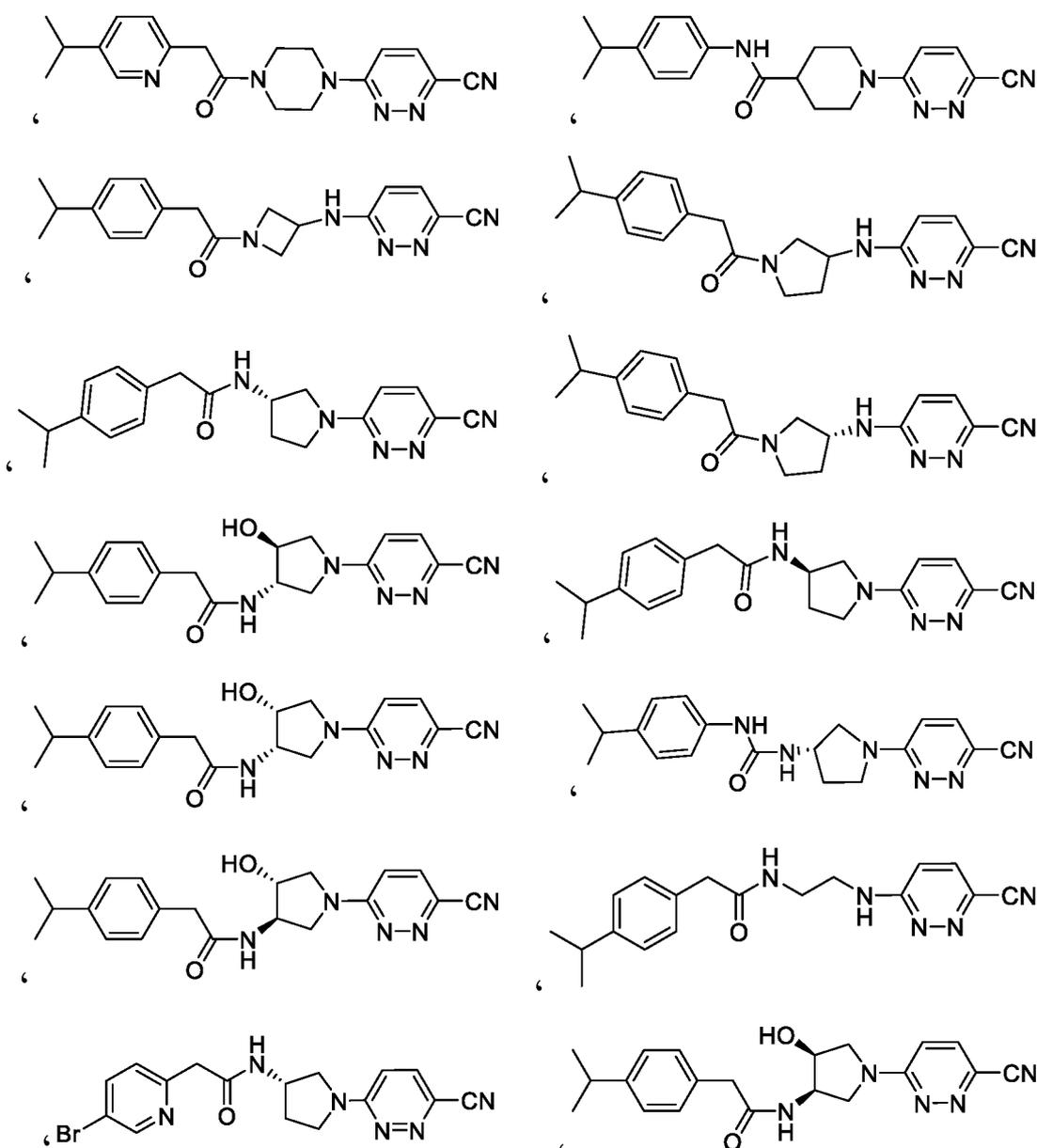
25 هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيروليل به استبدال بـ 0 أو 1 مجموعة تم

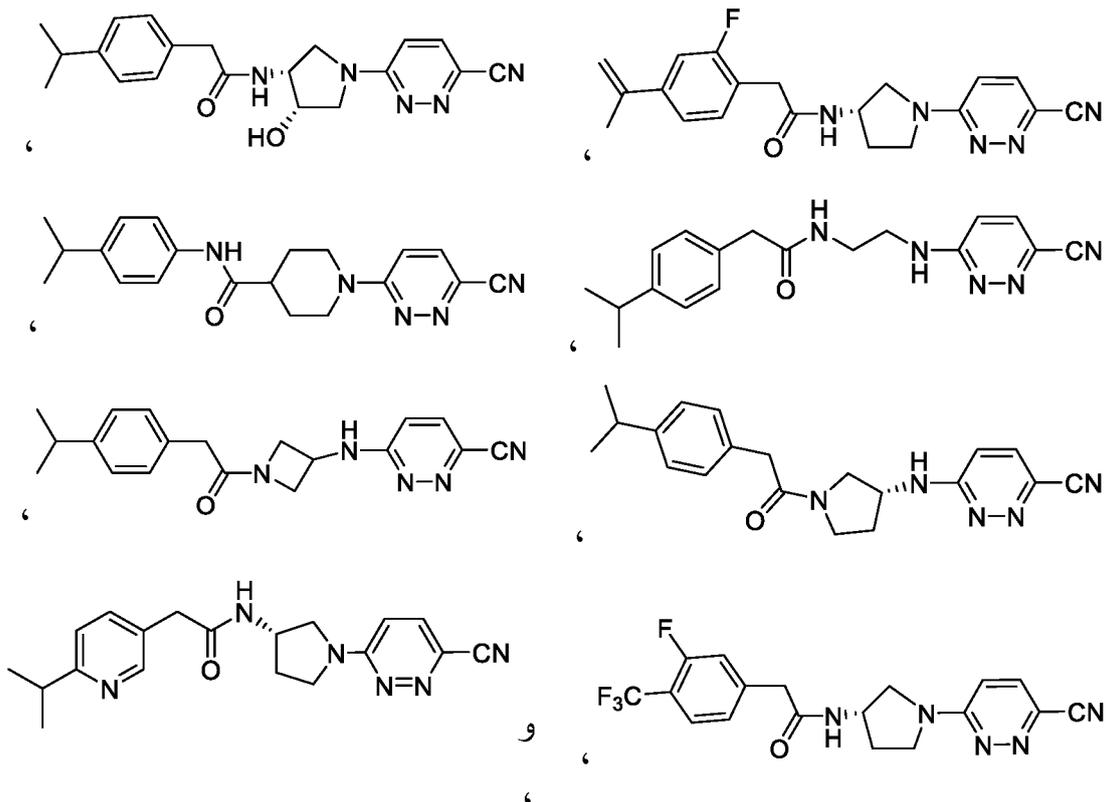
اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيروليل به استبدال أحادي بمجموعة تم اختيارها من هالوجين، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C4 ألكيل، C1-C4 مونو هالو ألكيل، C1-C4 بولي هالو ألكيل، C1-C4 ألكوكسي، C1-C4 ألكيل أمينو، و(C1-C4)(C1-C4) داي ألكيل أمينو. وفي جانب آخر، Cy¹، إن وجدت، هي بيروليل لا يوجد به استبدال.

5

2- أمثلة المركبات

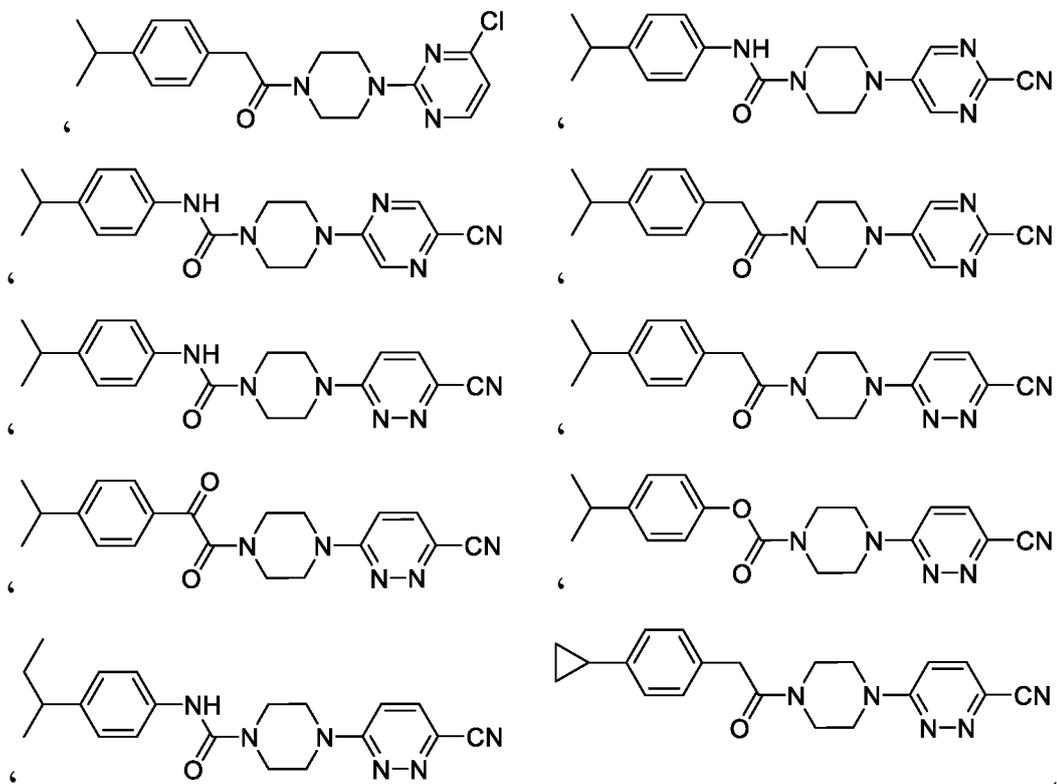
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

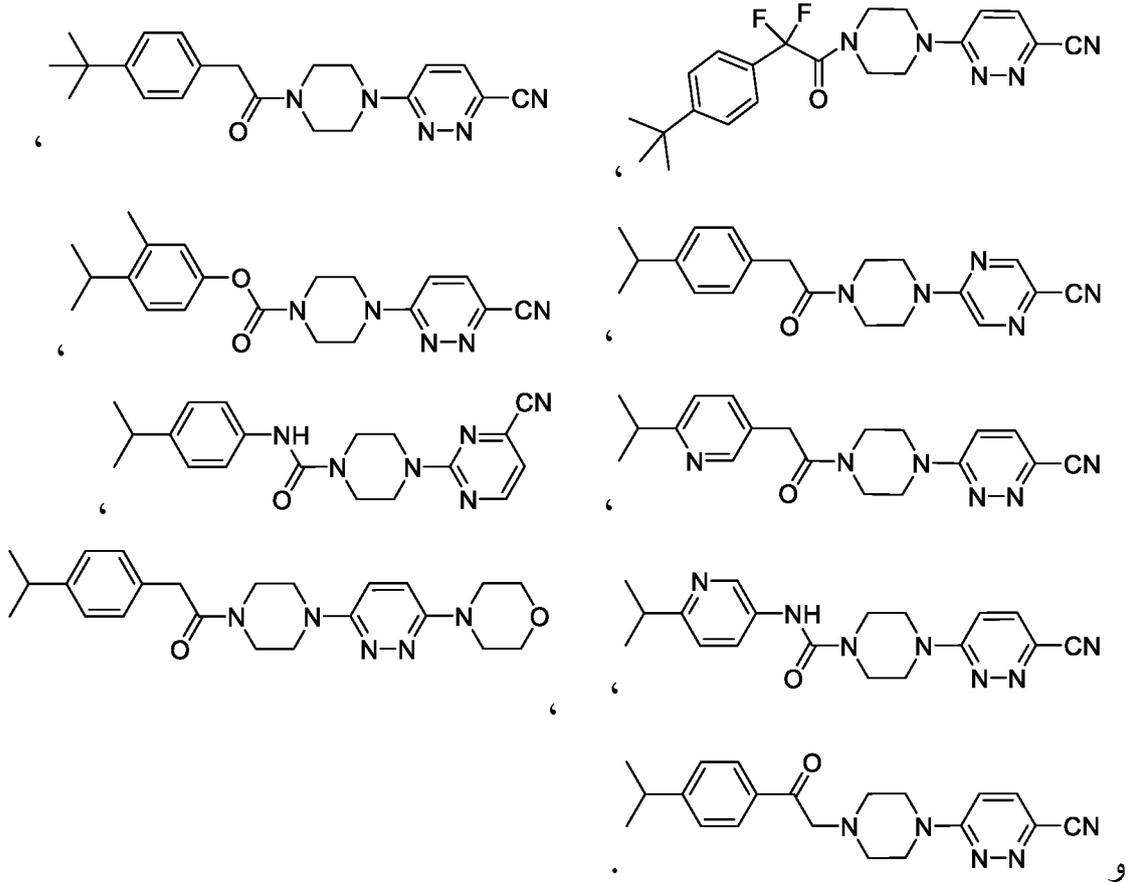




أو ملح منها مقبول صيدلياً.

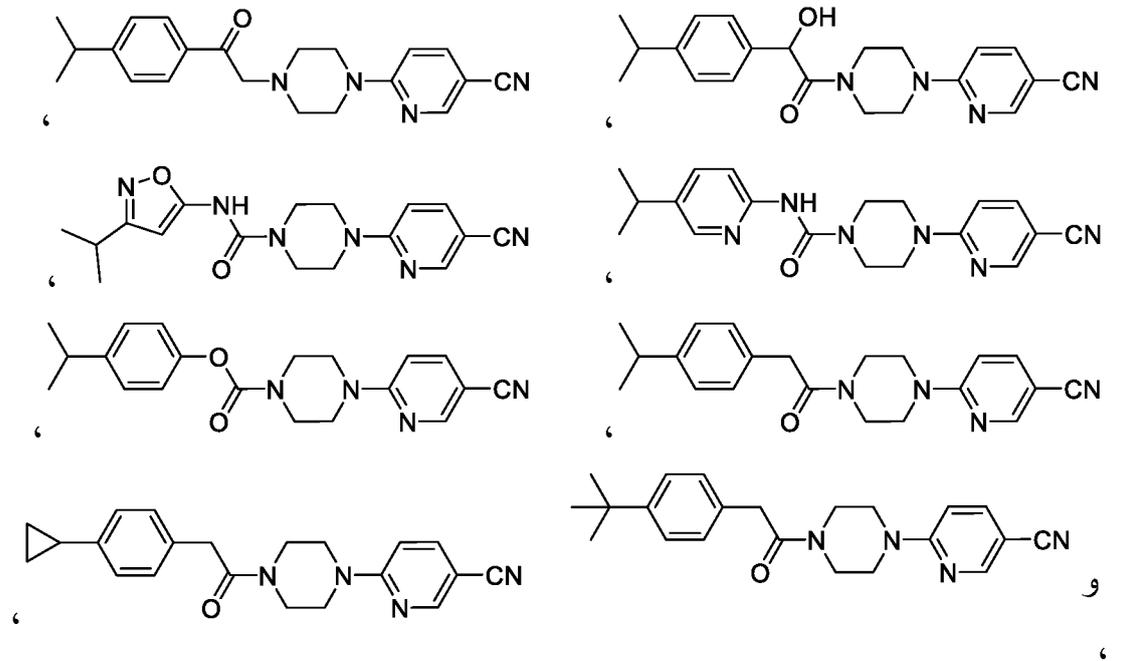
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:





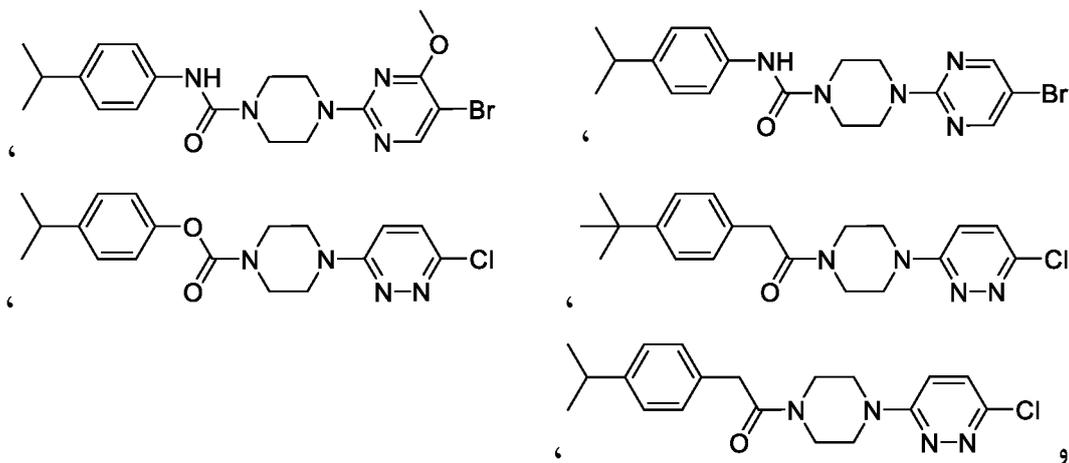
أو مشتق مقبول صيدلياً منه.

في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:



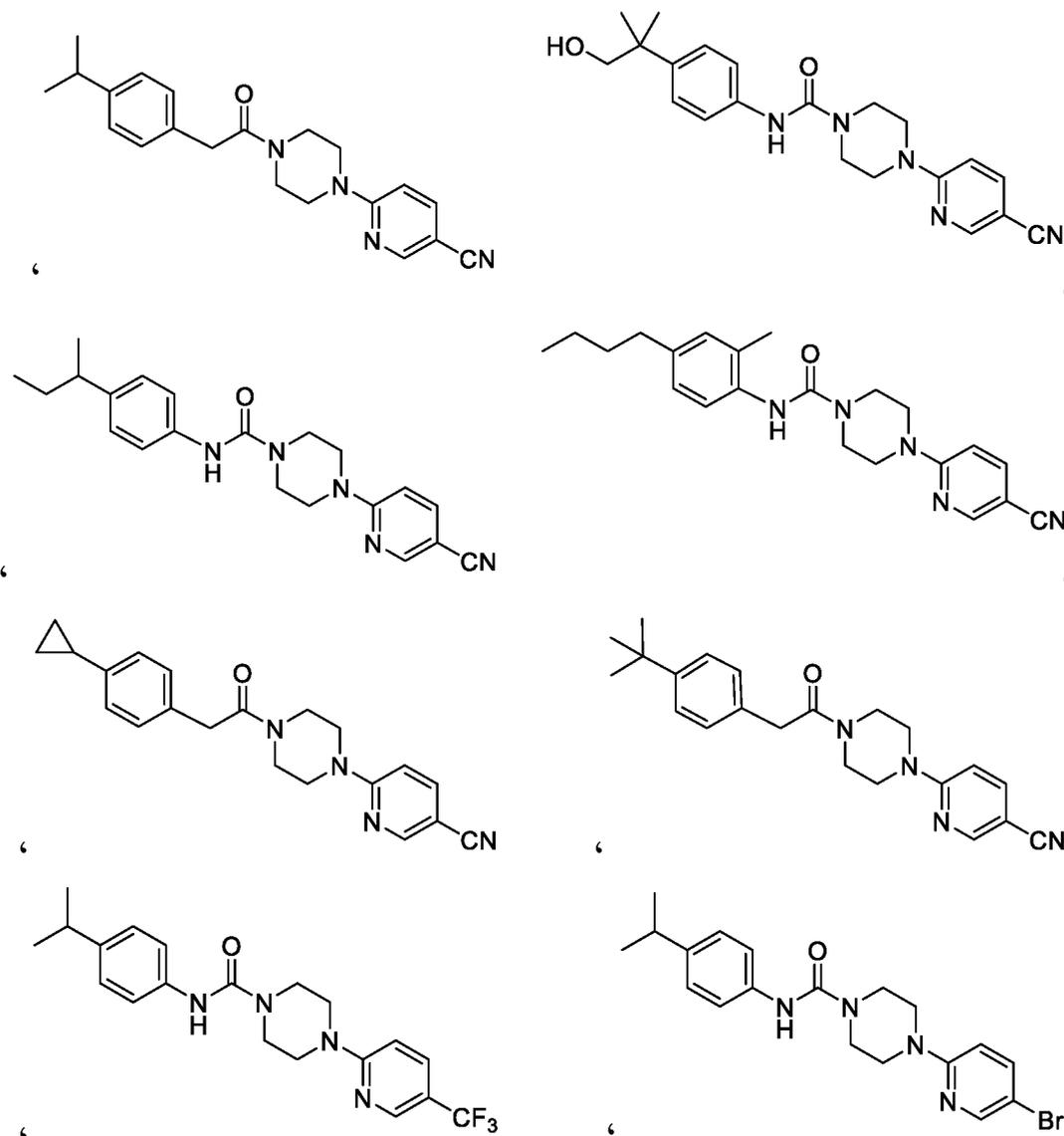
أو مشتق مقبول صيدلياً منه.

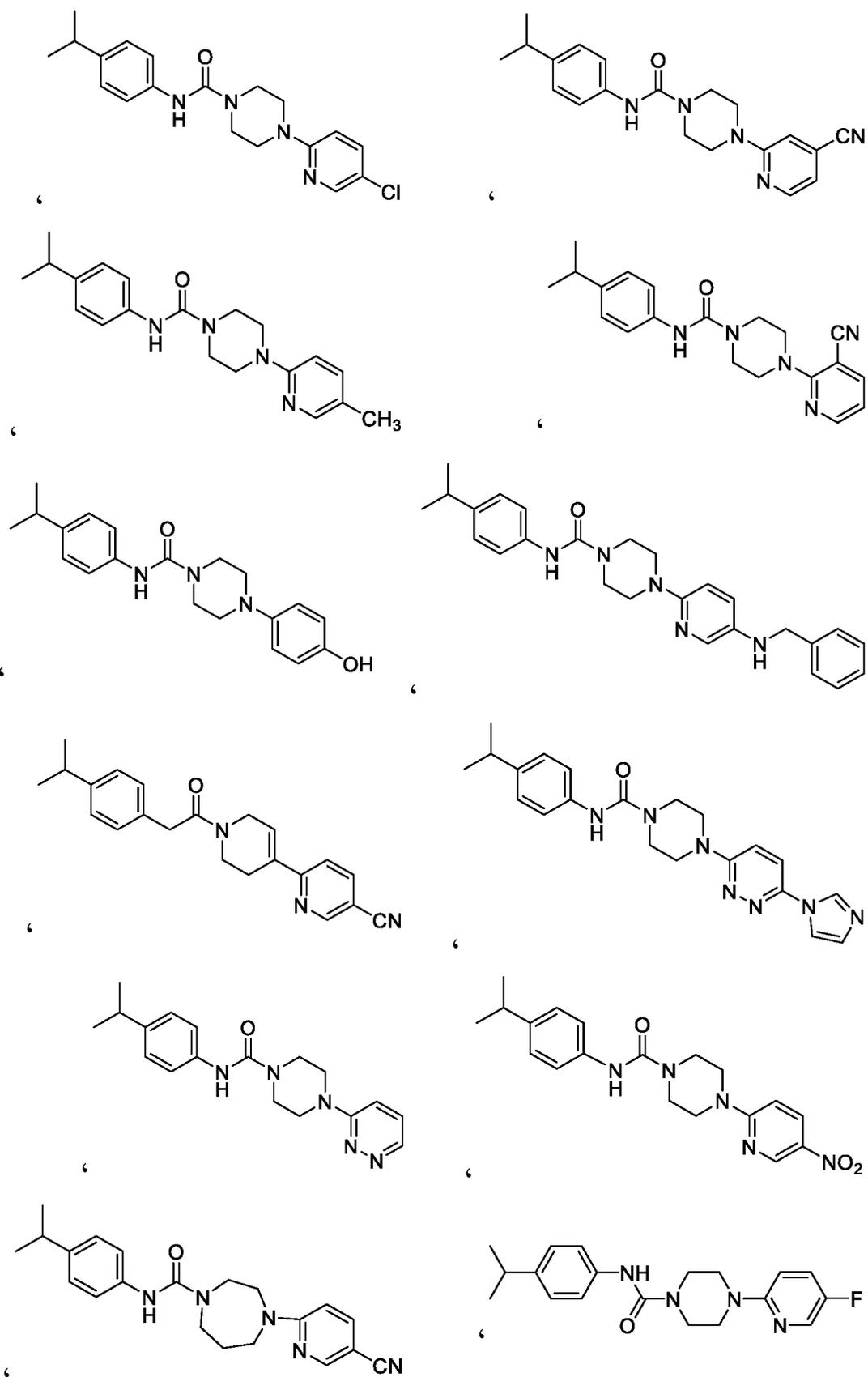
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

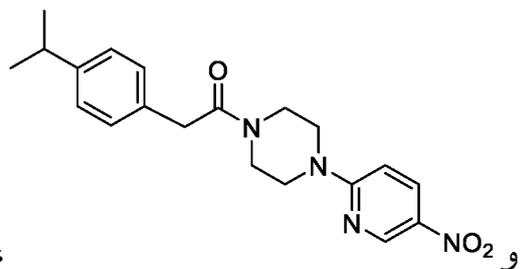


أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

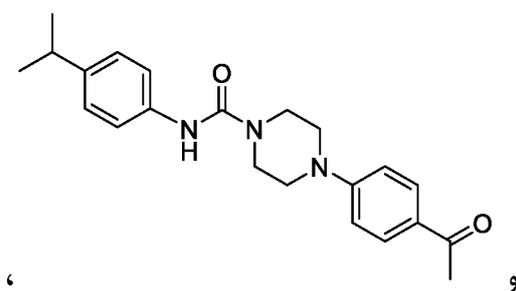
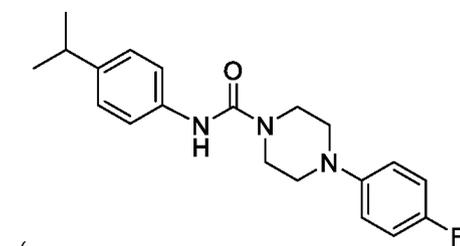
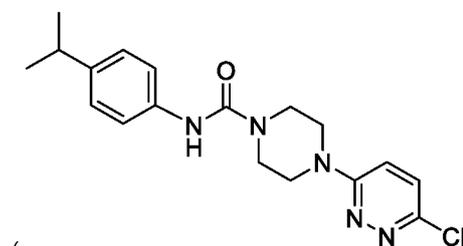
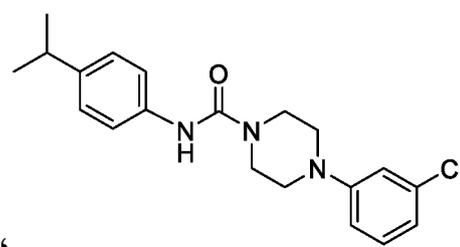
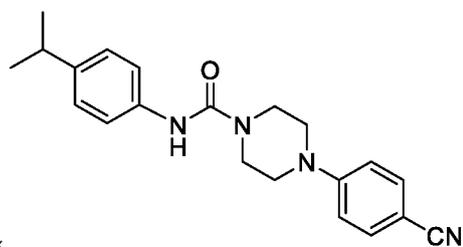
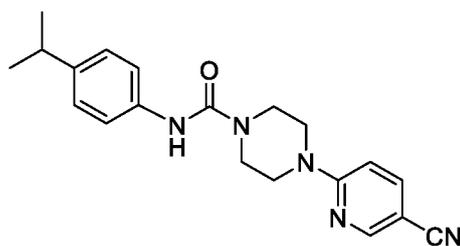
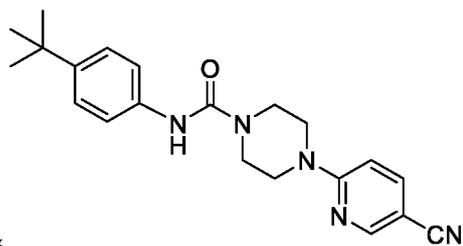






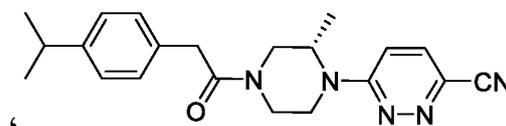
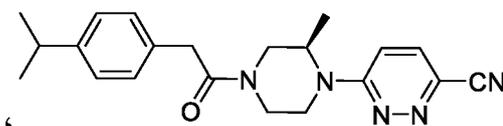
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

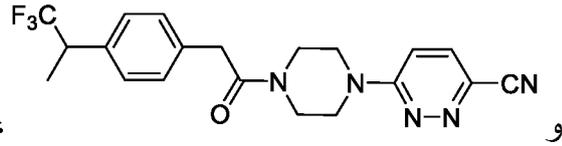
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

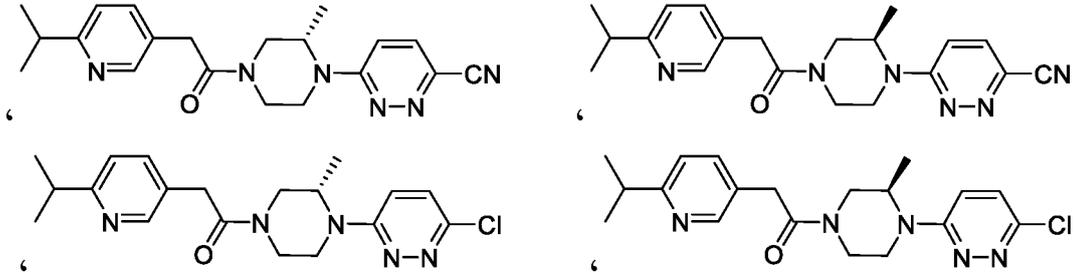
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:





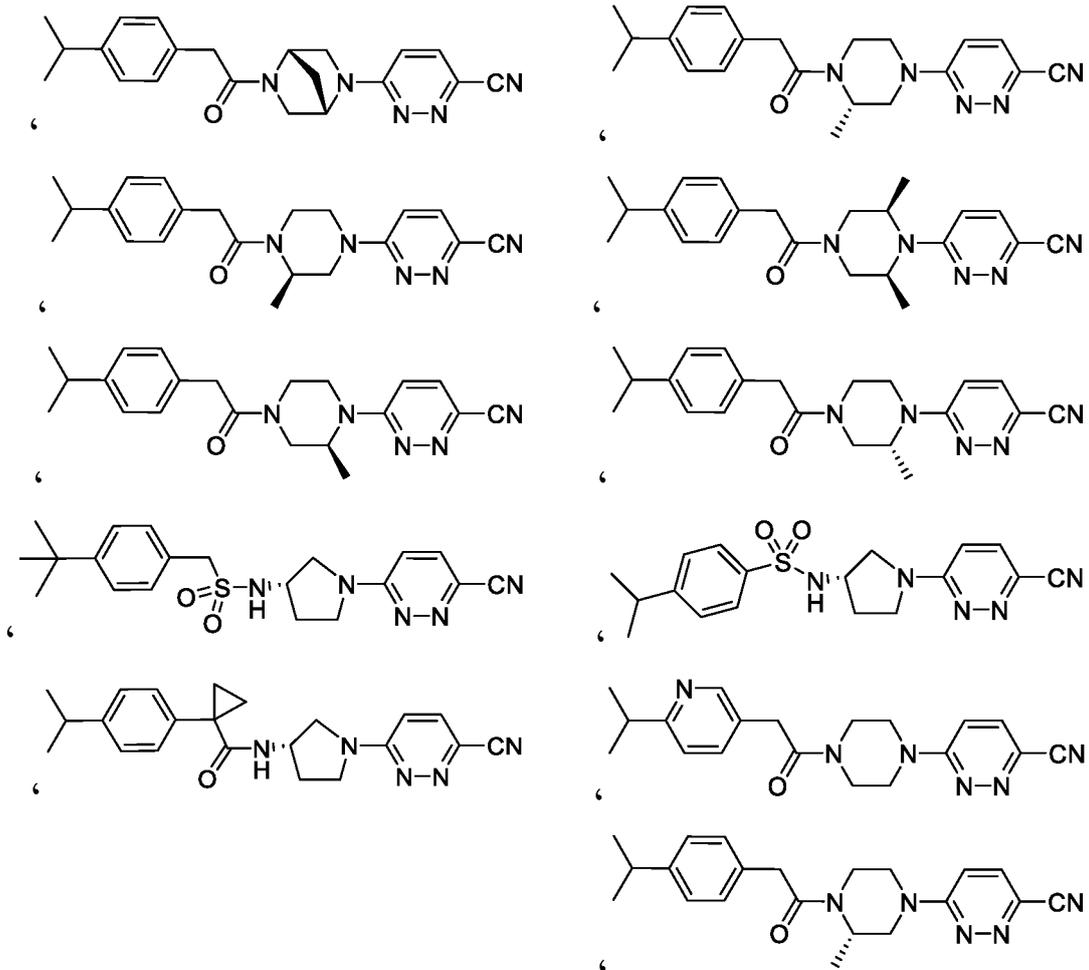
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

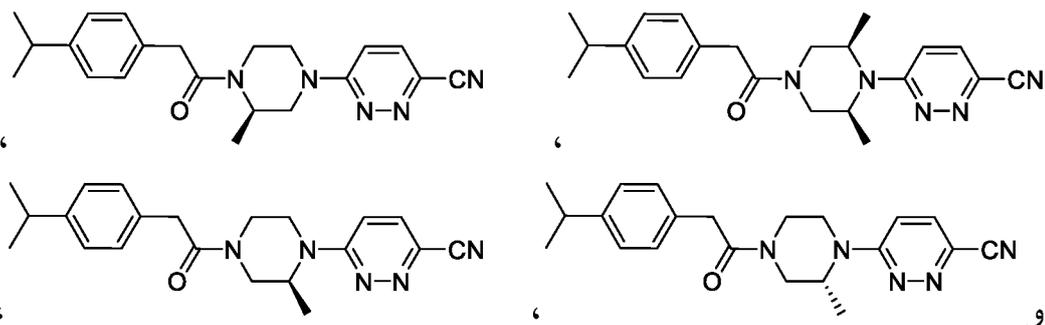
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

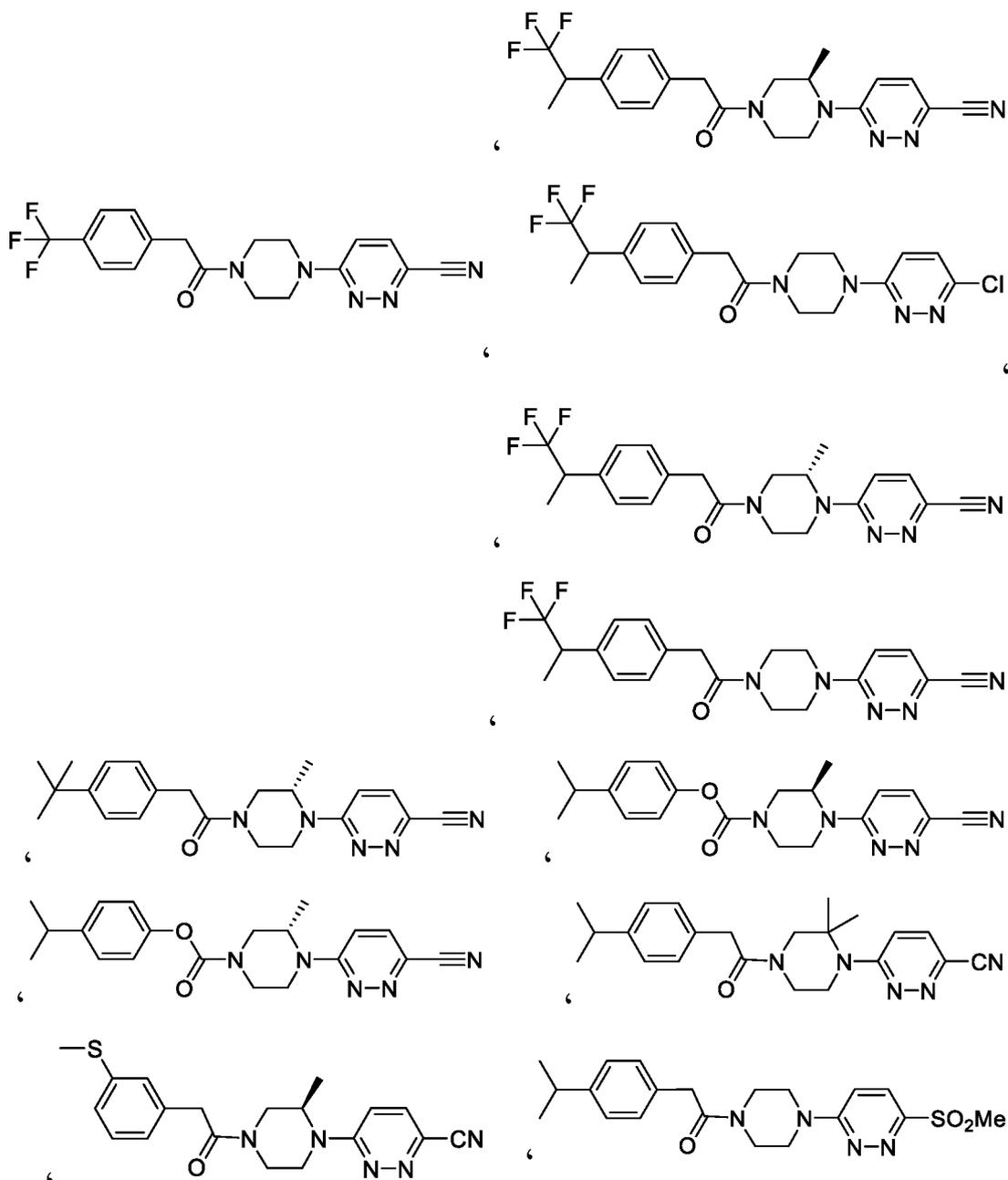
في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

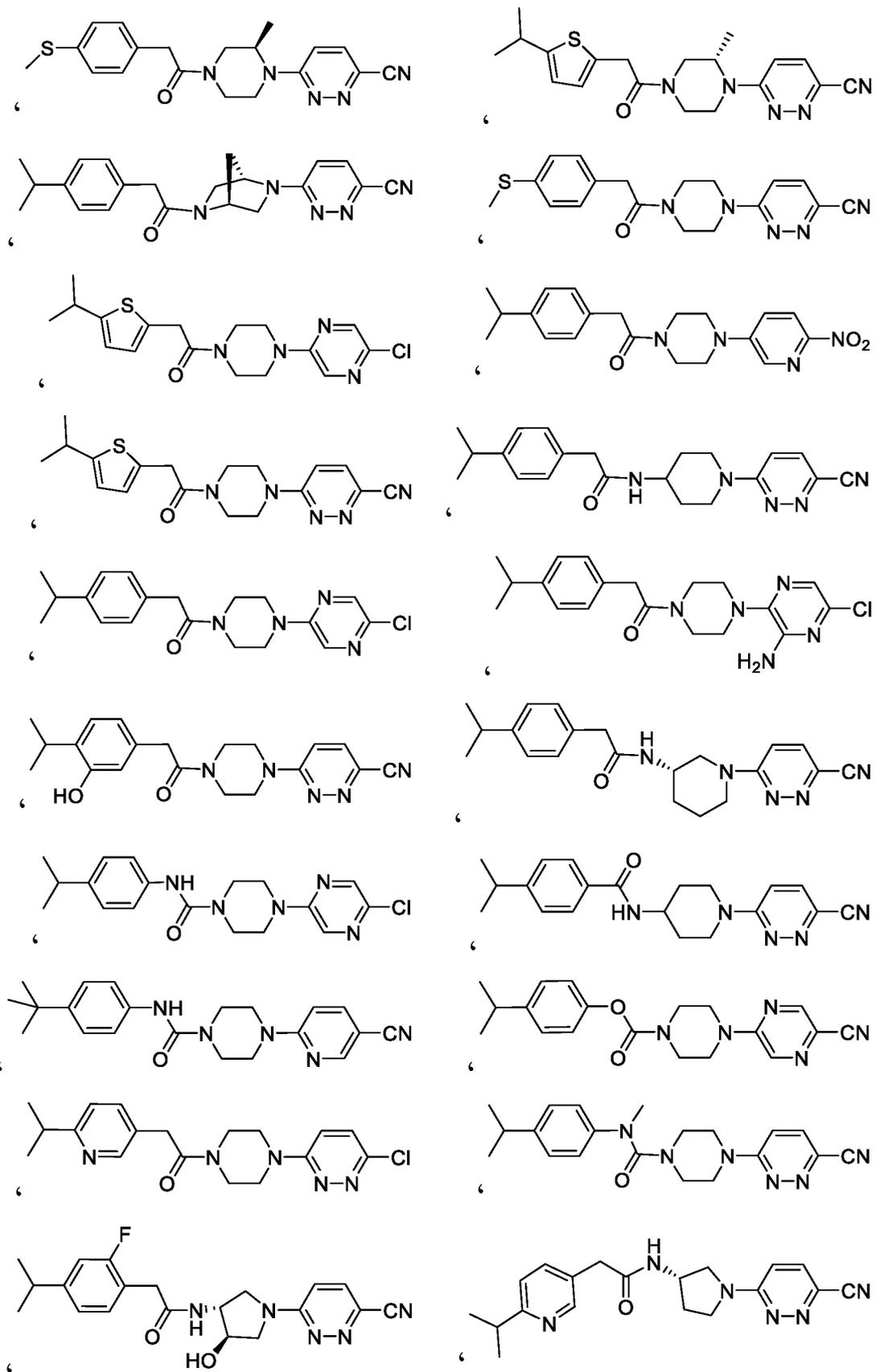


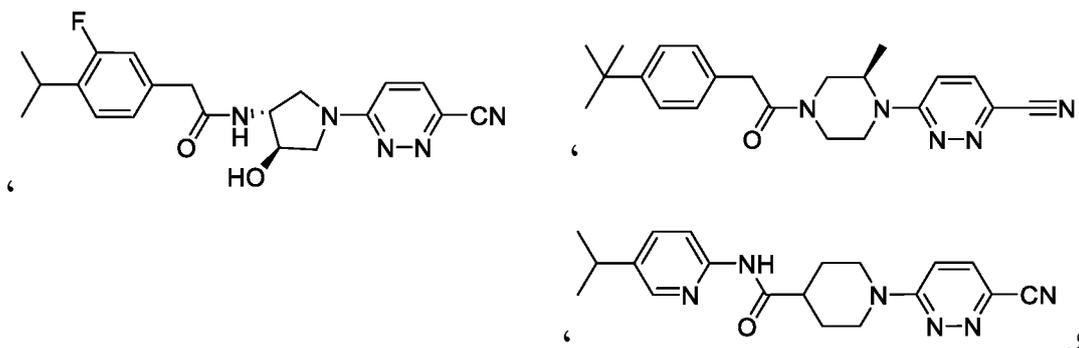


أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

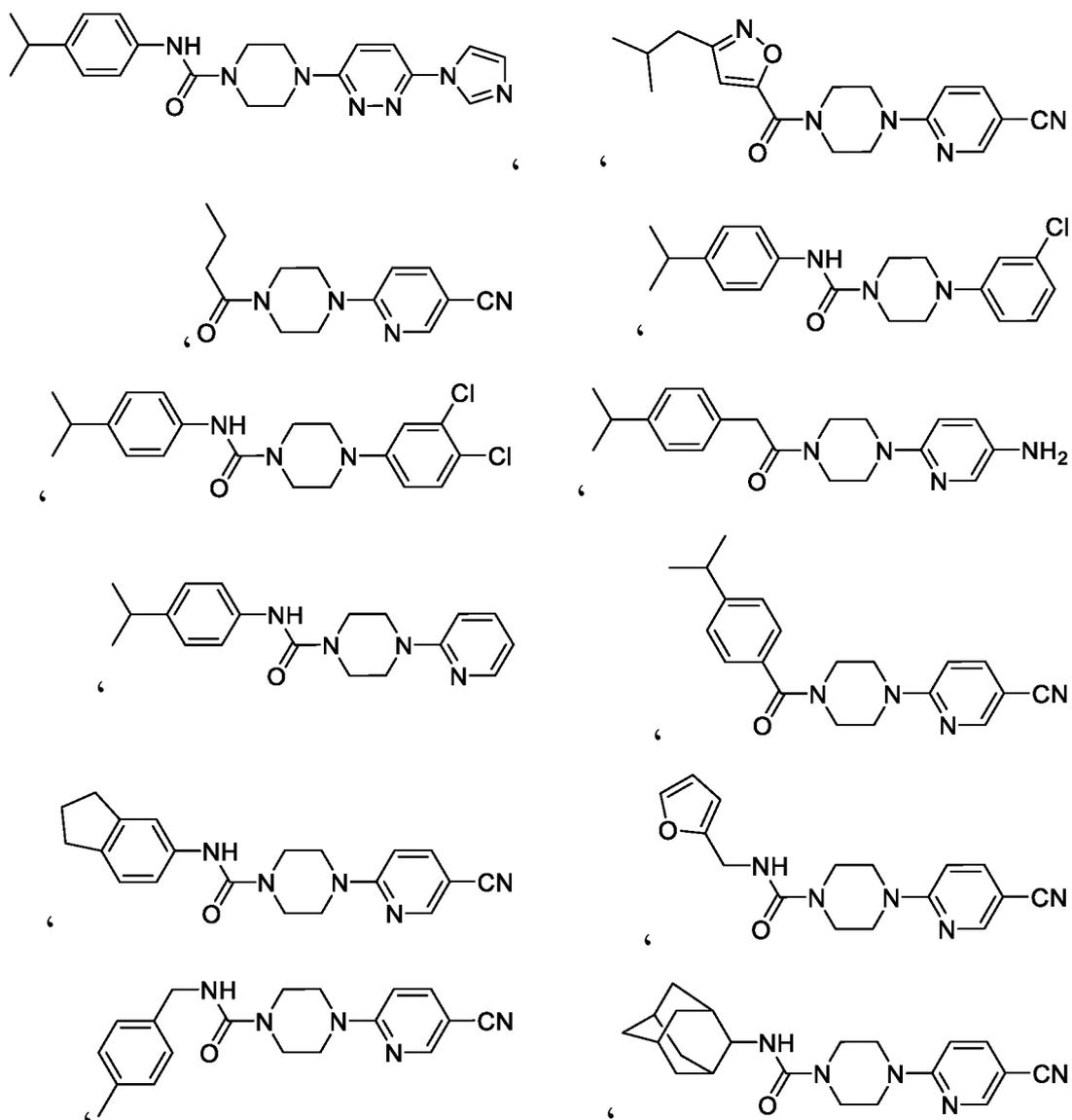


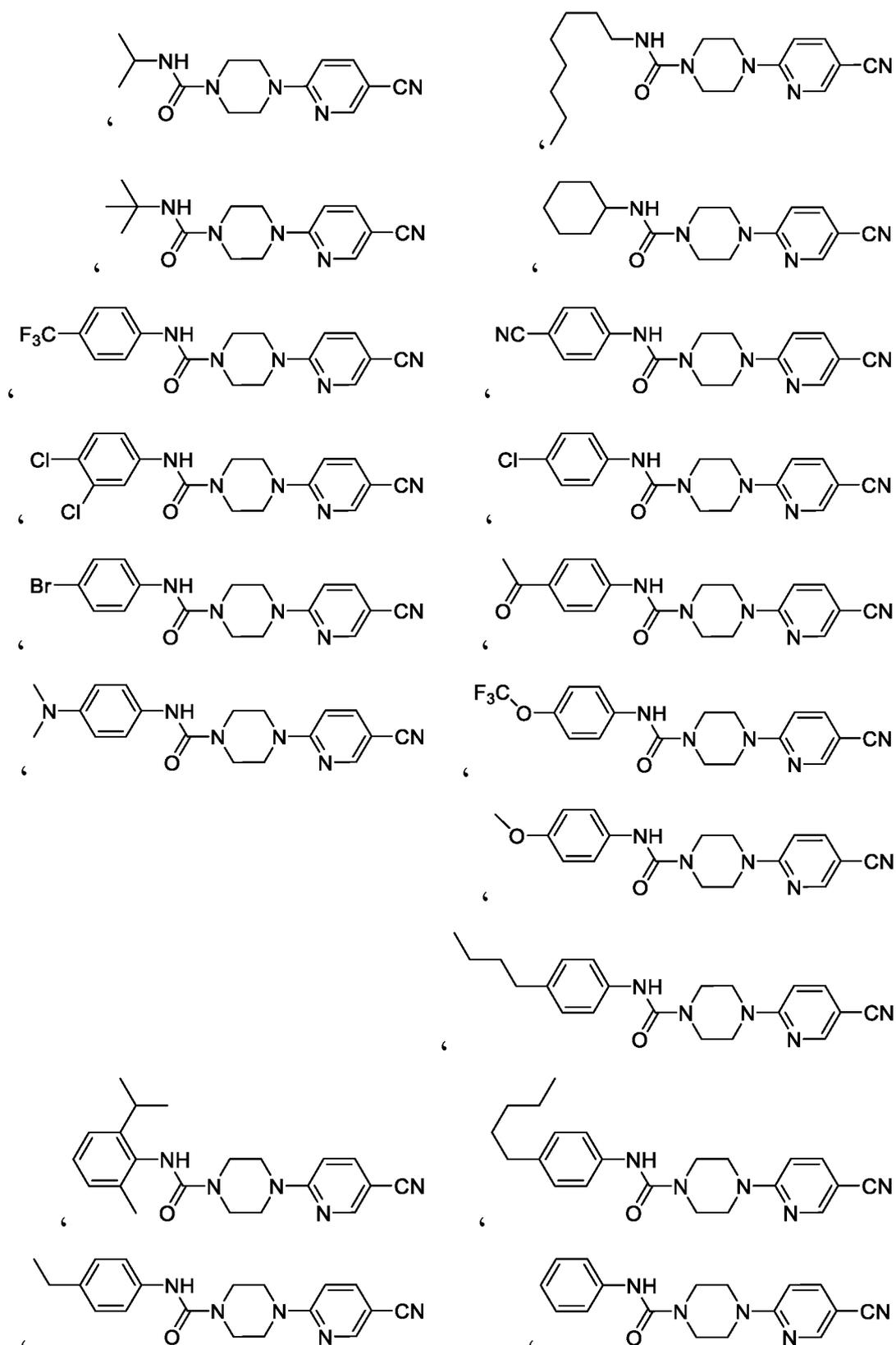


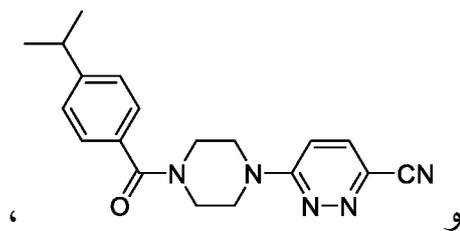


أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن أن يوجد المركب في صورة واحدة أو أكثر من البنيات التالية:

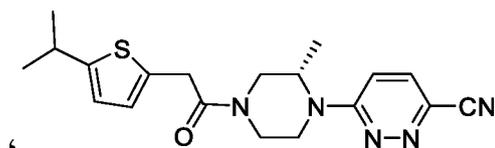






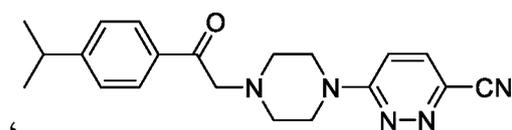
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن أن يكون المركب عبارة عن:



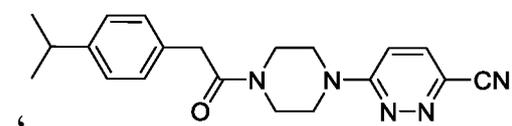
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

5 في أحد الجوانب، يمكن أن يكون المركب عبارة عن:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن أن يكون المركب عبارة عن:



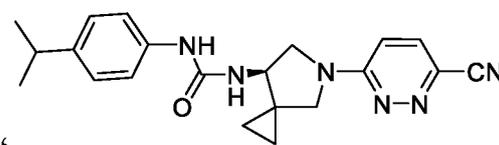
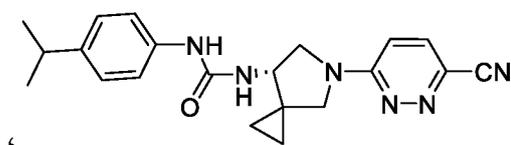
10 أو ملح منها مقبول صيدلياً.

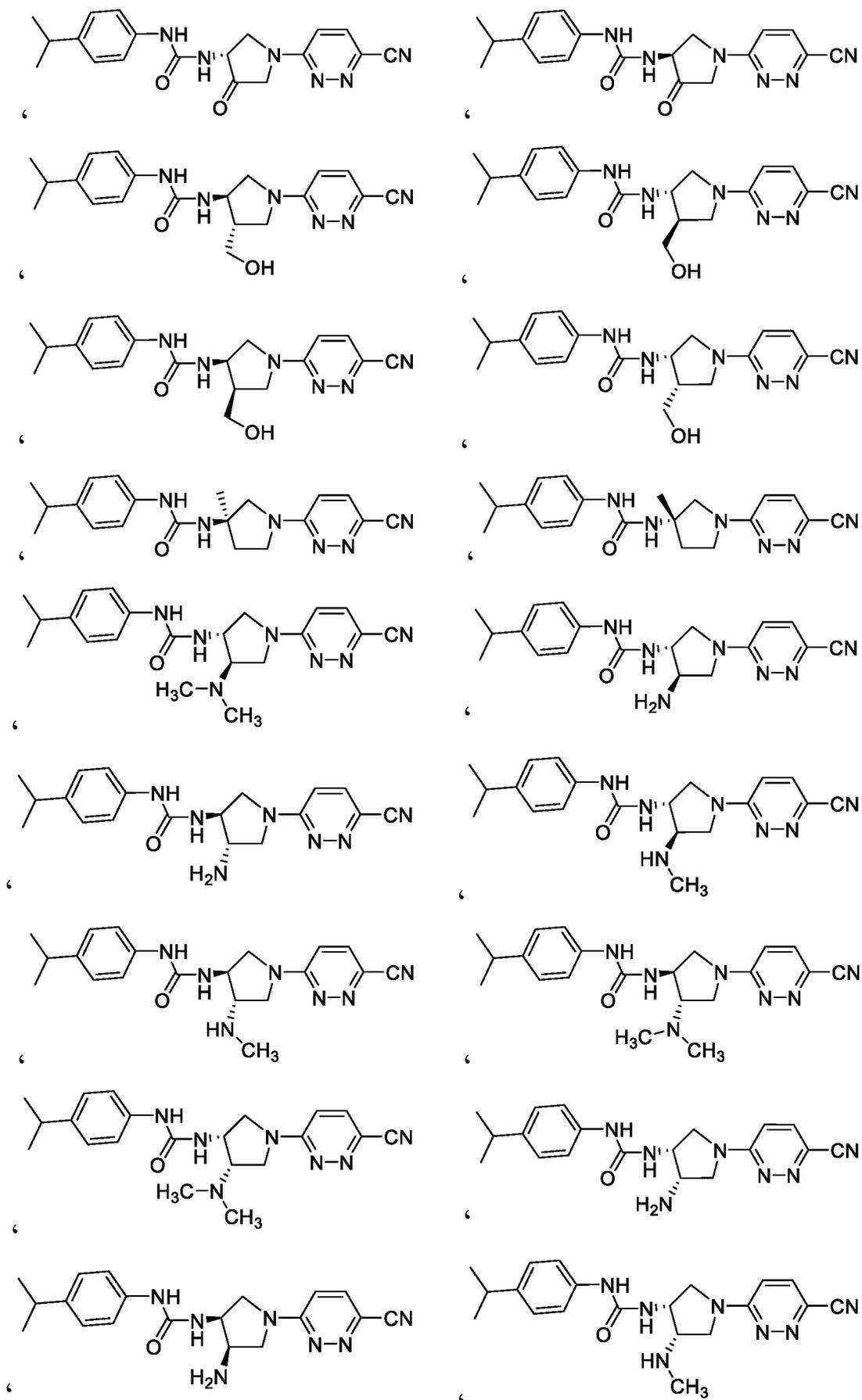
3- أمثلة المركب المتنبأ به

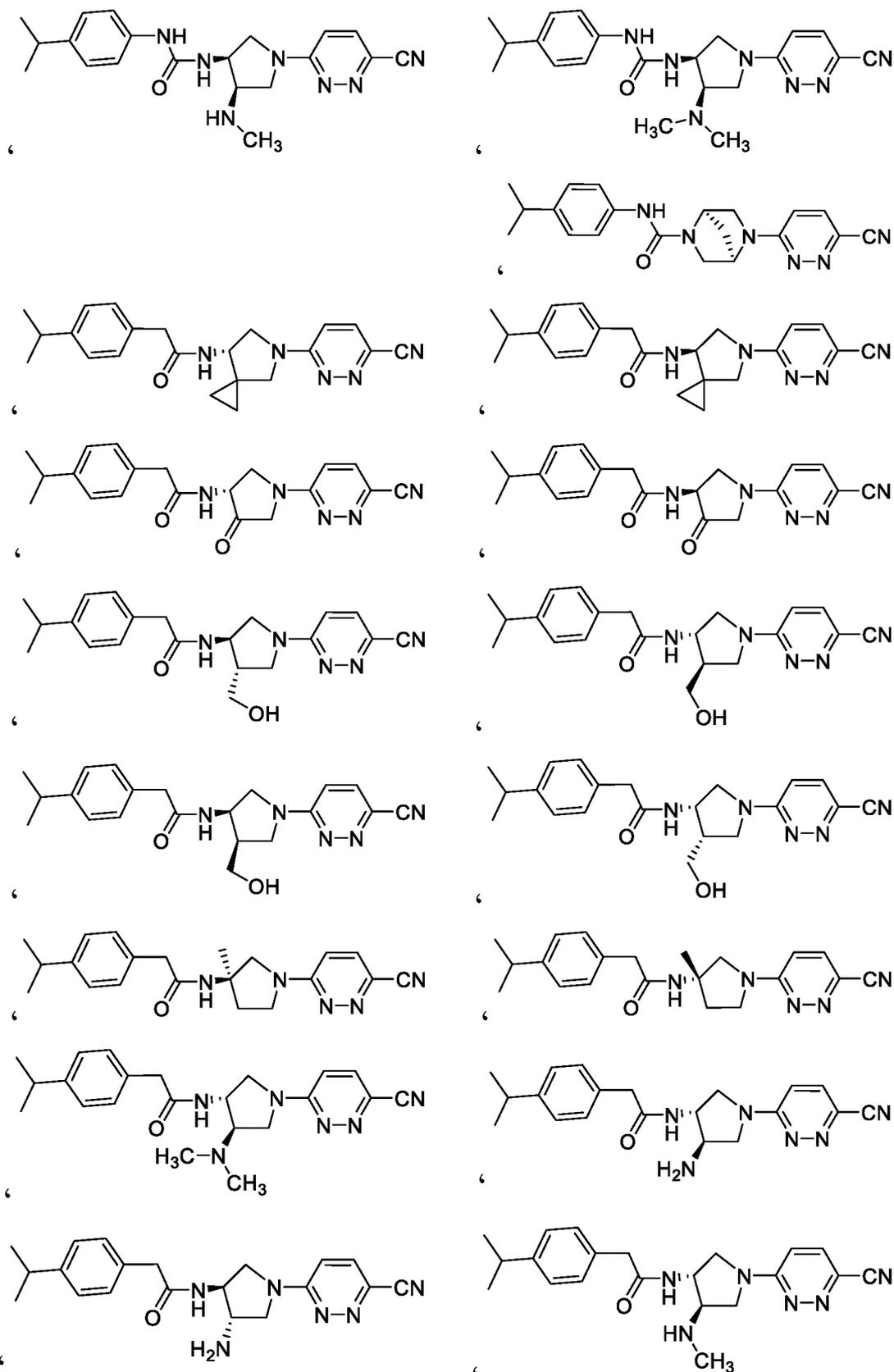
تكون أمثلة المركبات التالية متنبأ بها، ويمكن تحضيرها باستخدام طرق التخليق الموصوفة في هذه المواصفة سابقاً والطرق العامة الأخرى كما هو مطلوب ومعروف للماهرين في المجال. يكون من المتوقع أن تكون المركبات المتنبأ بها فعالة كمضادات بانتوثينات كيناز، ويمكن تحديد الفاعلية المذكورة باستخدام طرق الاختبار الموصوفة في هذه الوثيقة.

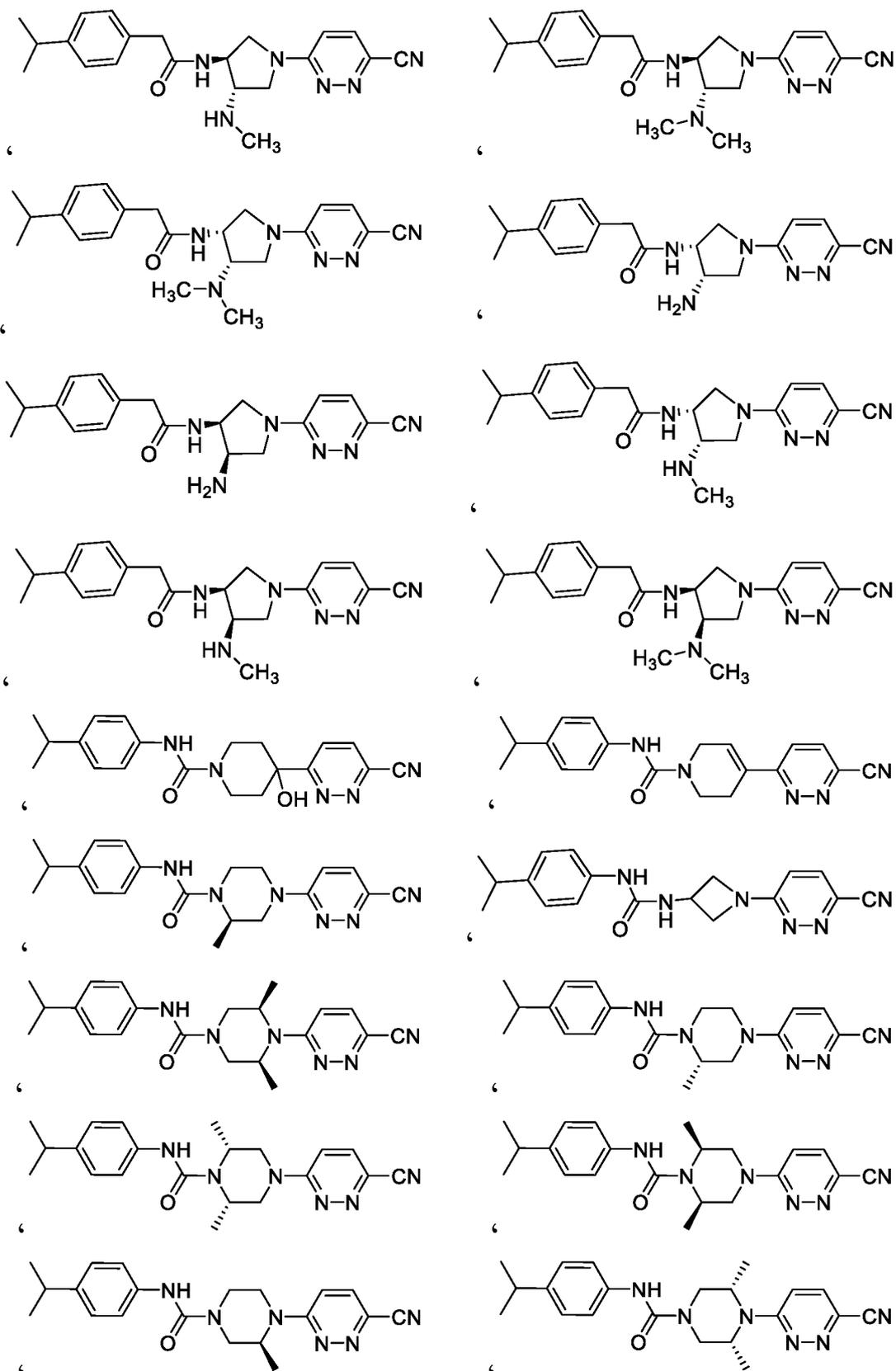
15

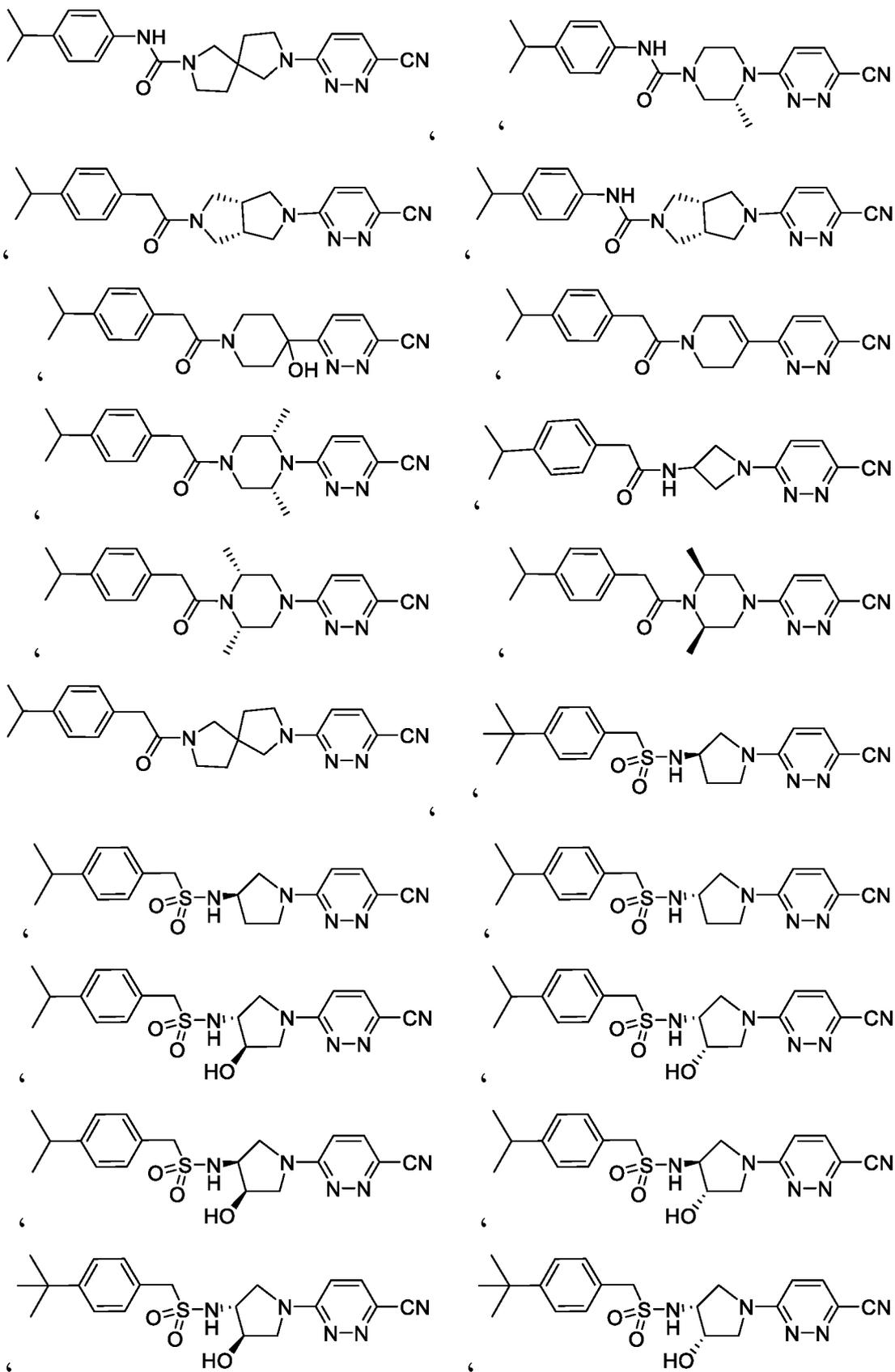
في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:

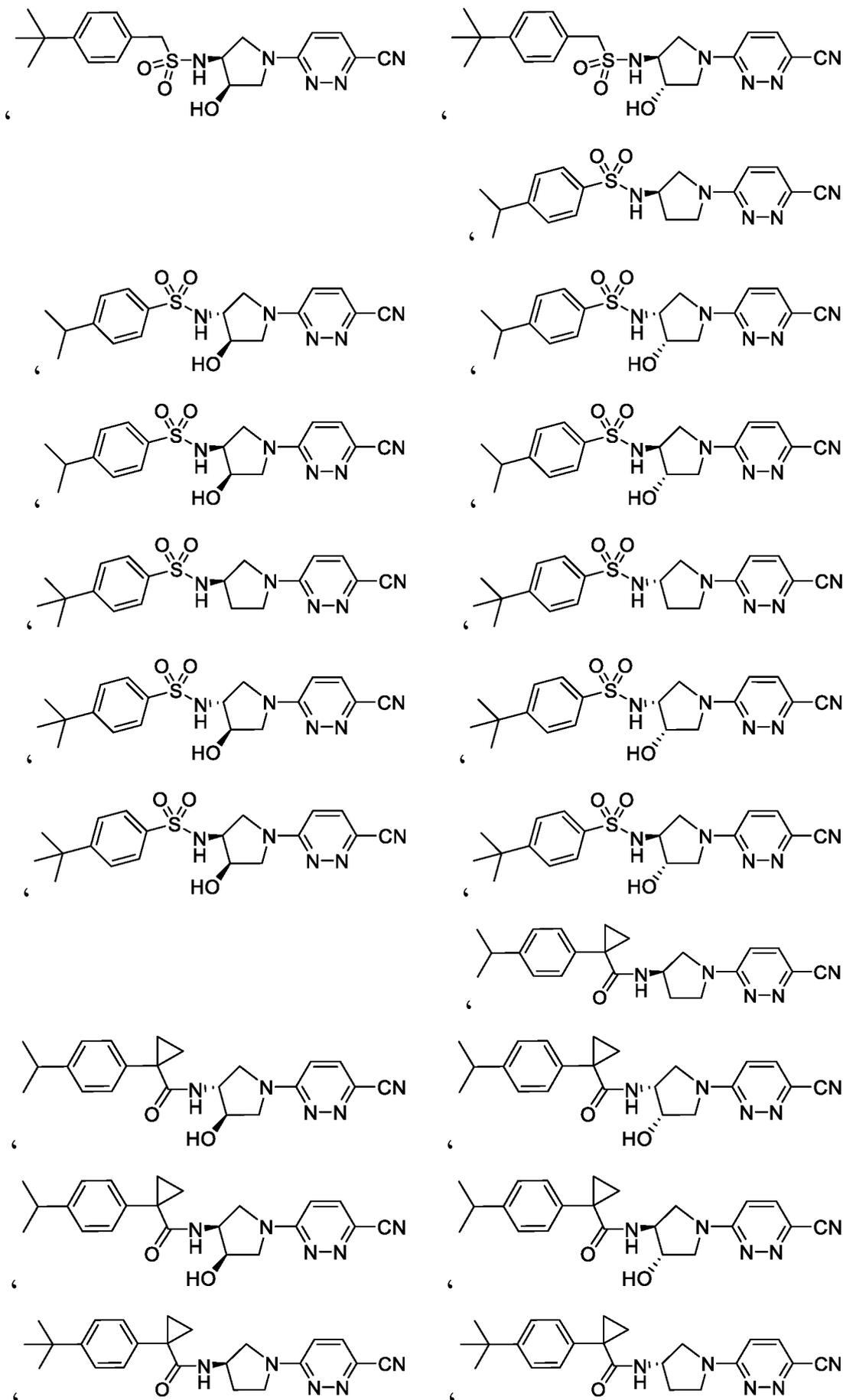


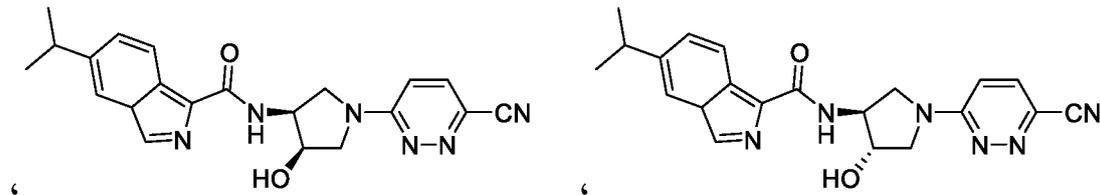
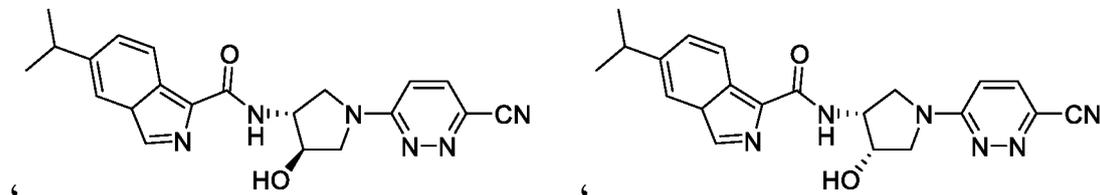
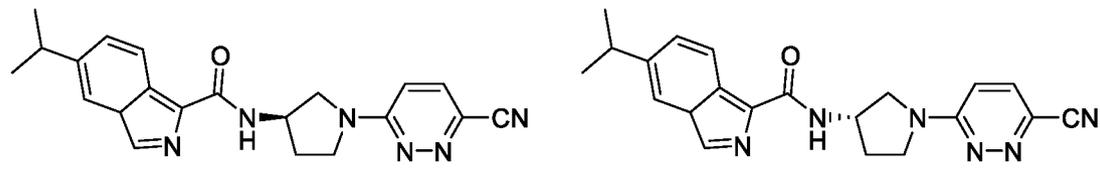
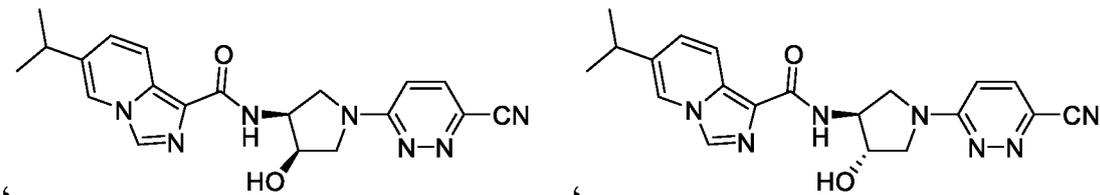
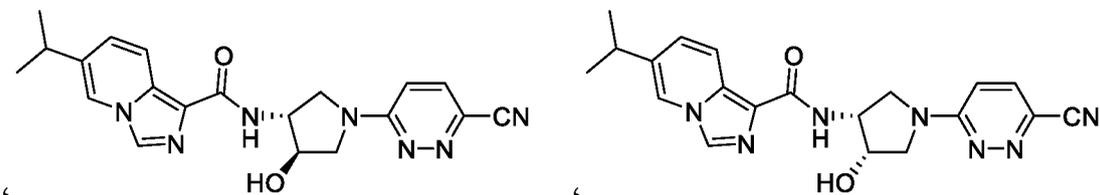
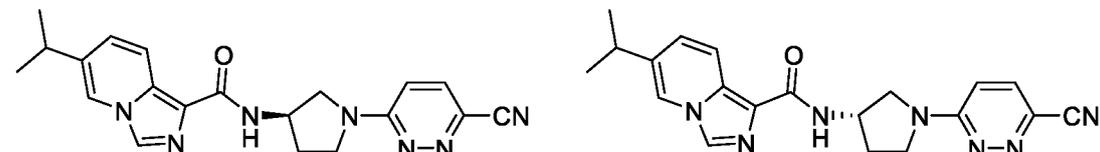
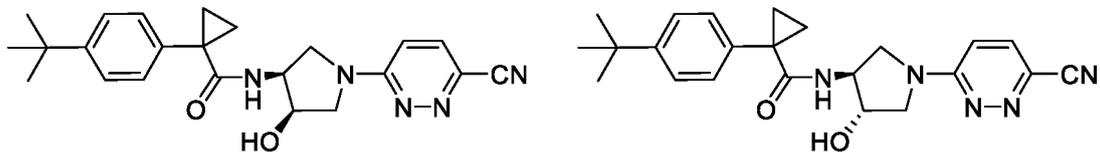
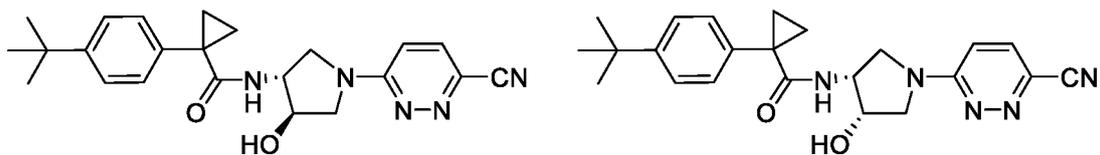


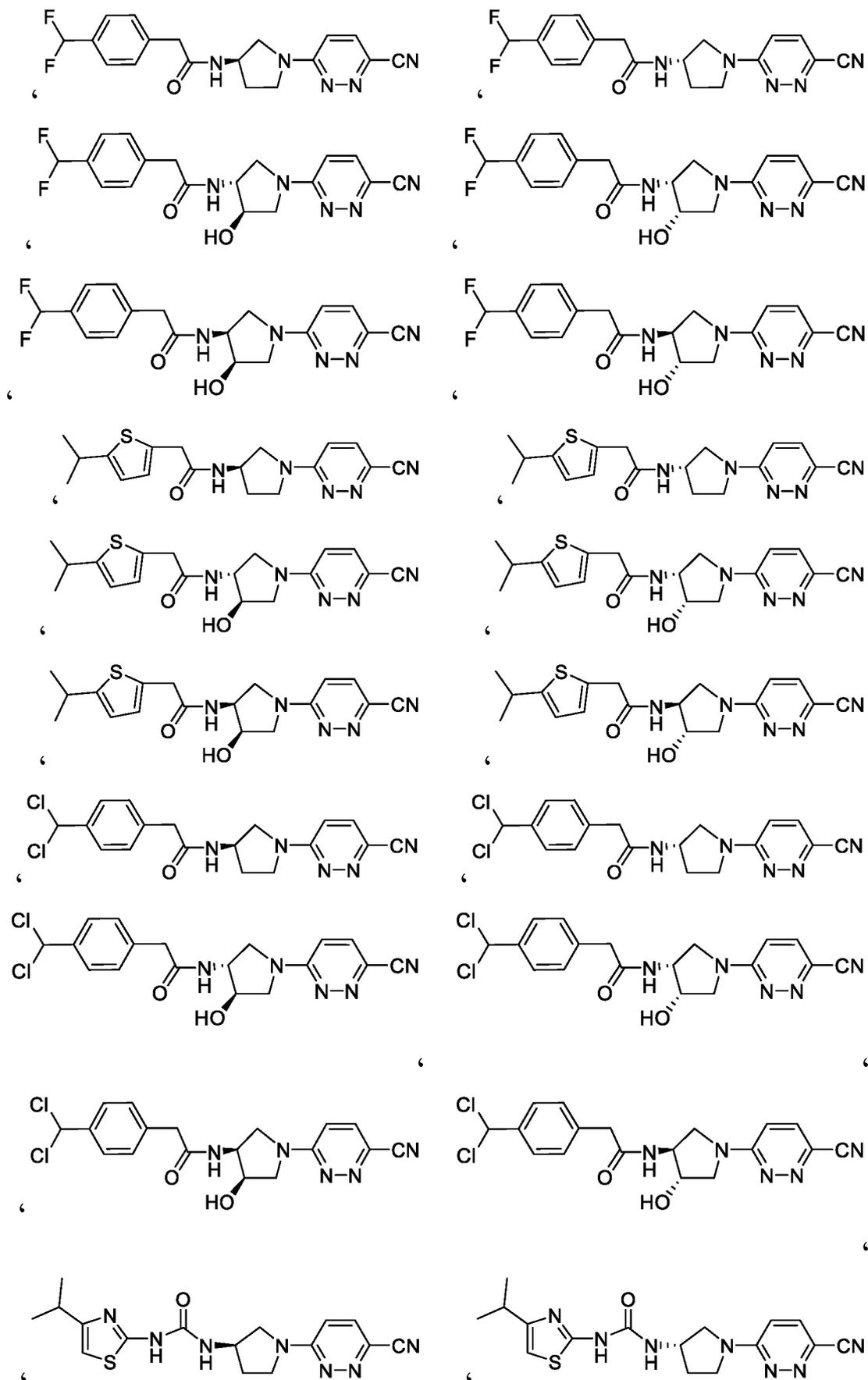


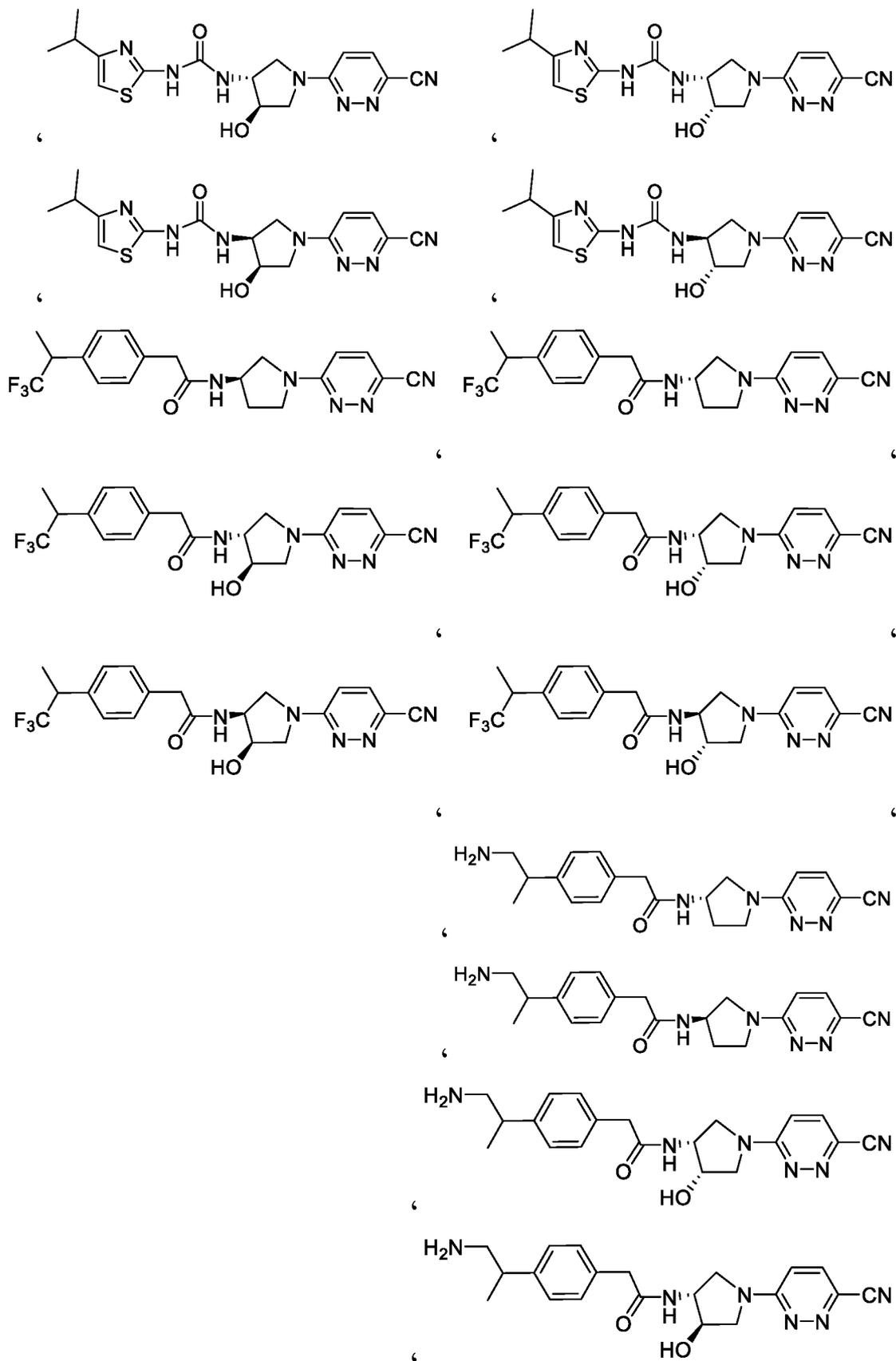


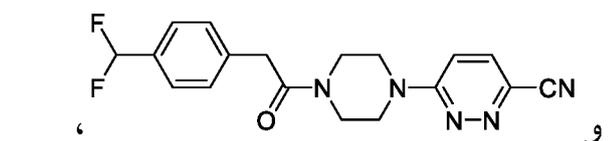
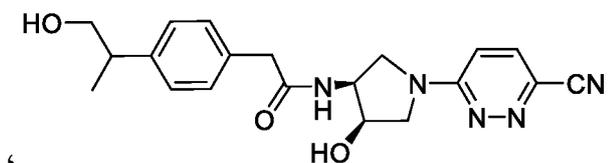
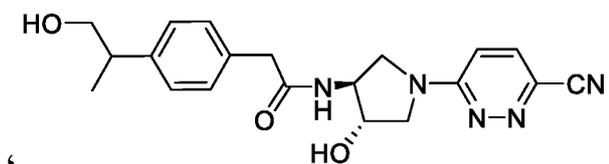
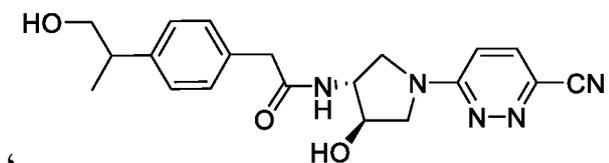
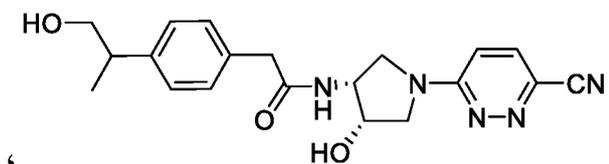
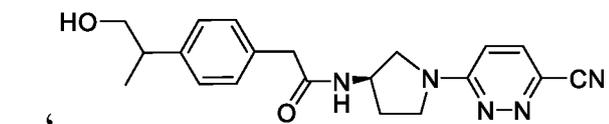
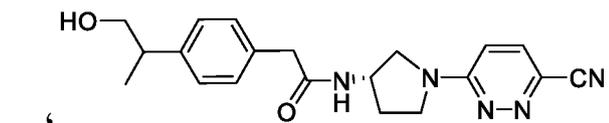
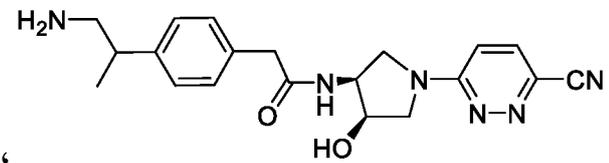
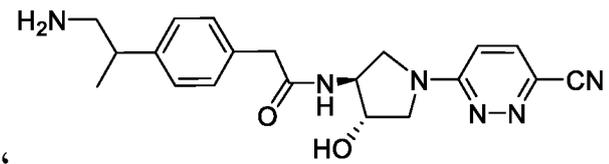






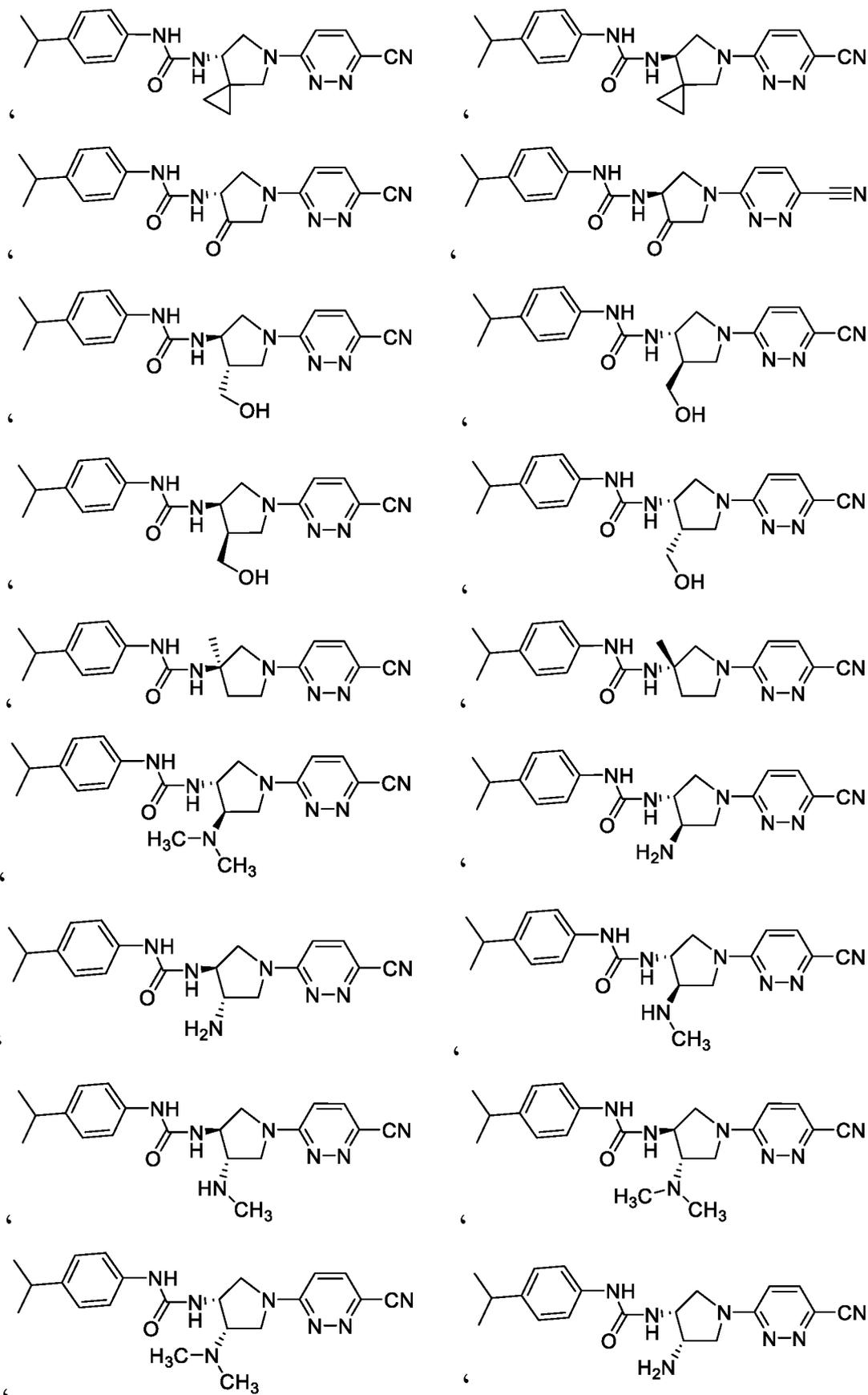


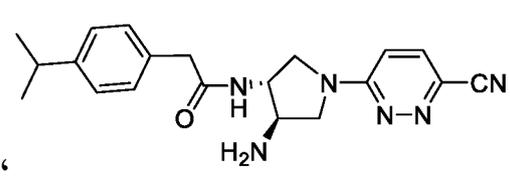
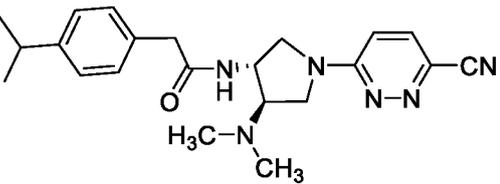
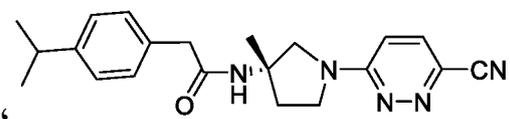
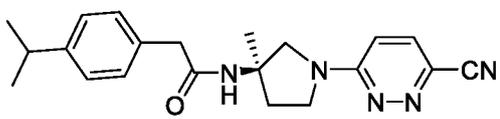
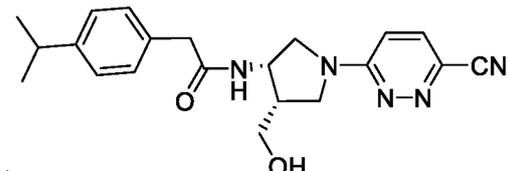
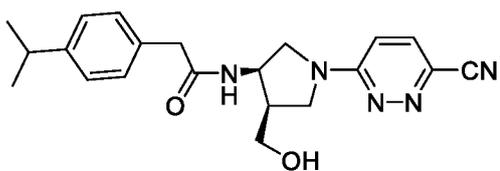
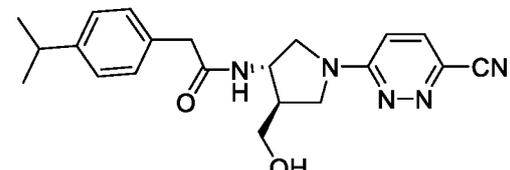
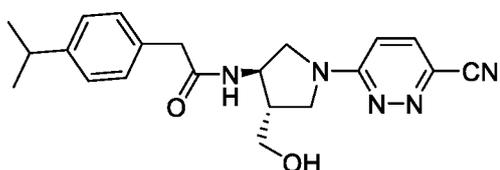
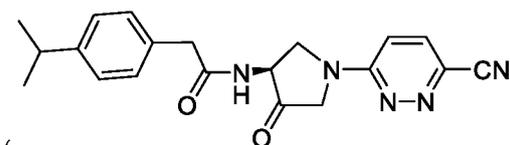
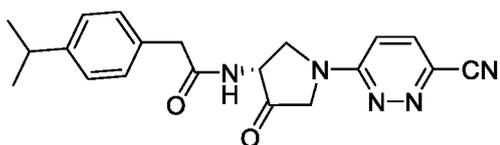
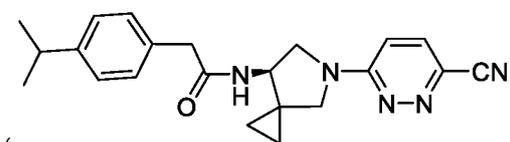
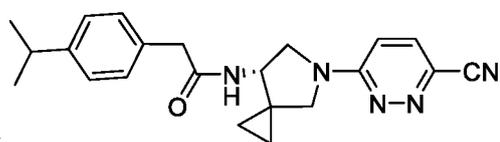
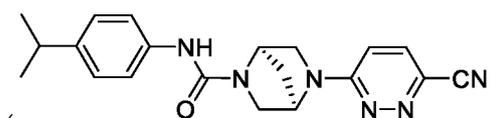
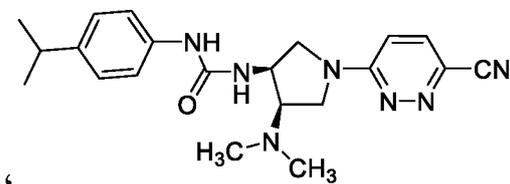
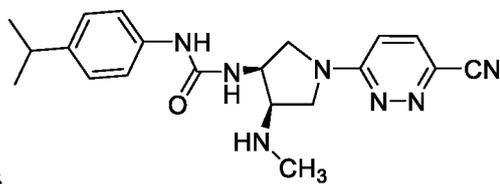
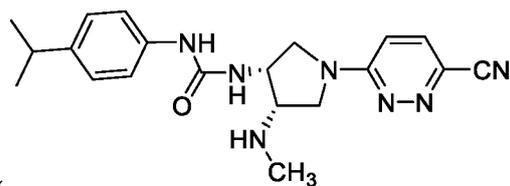
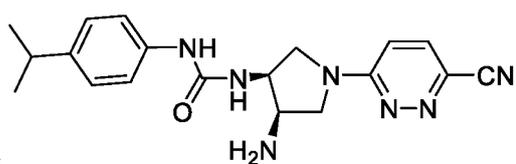


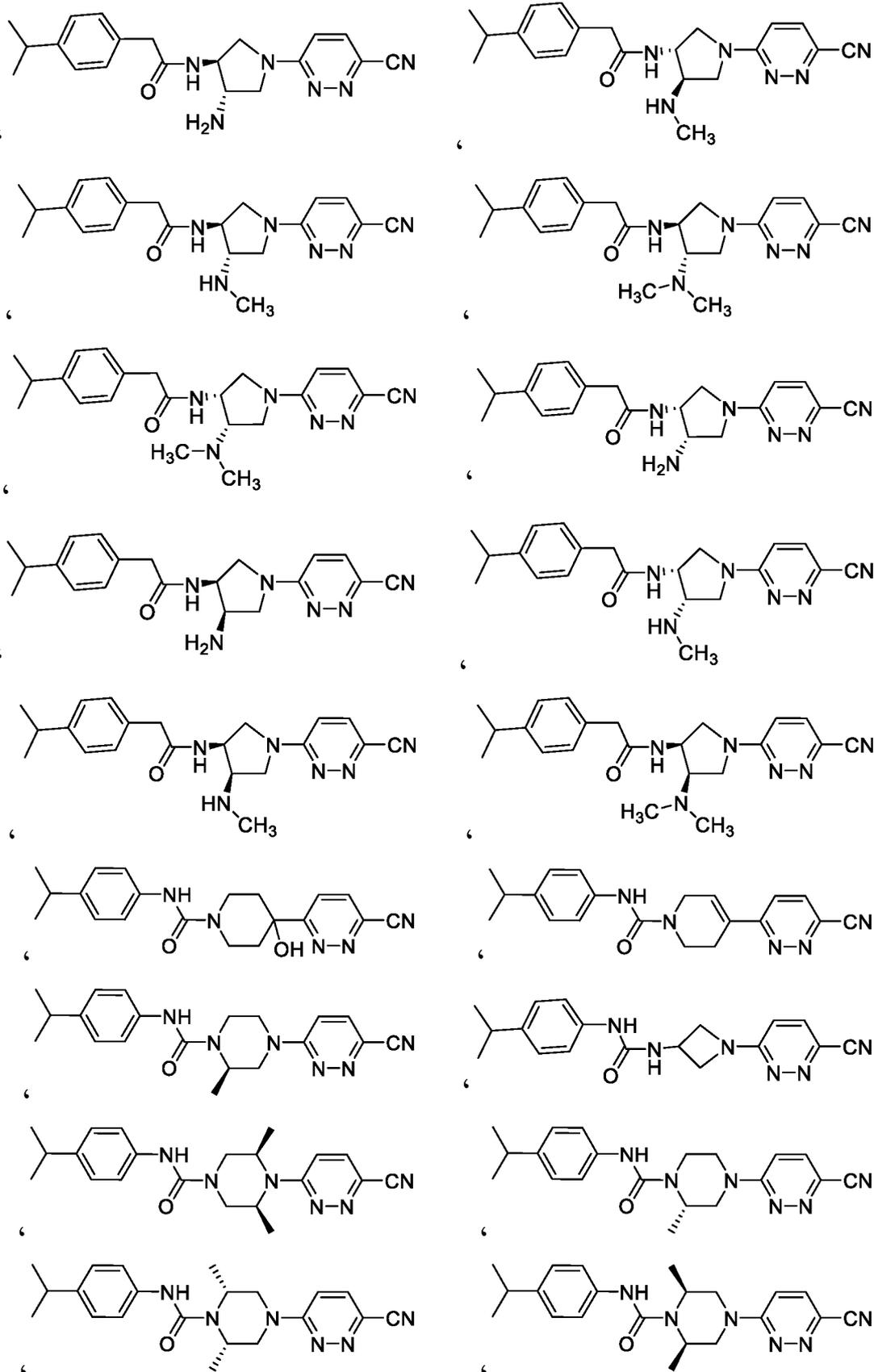


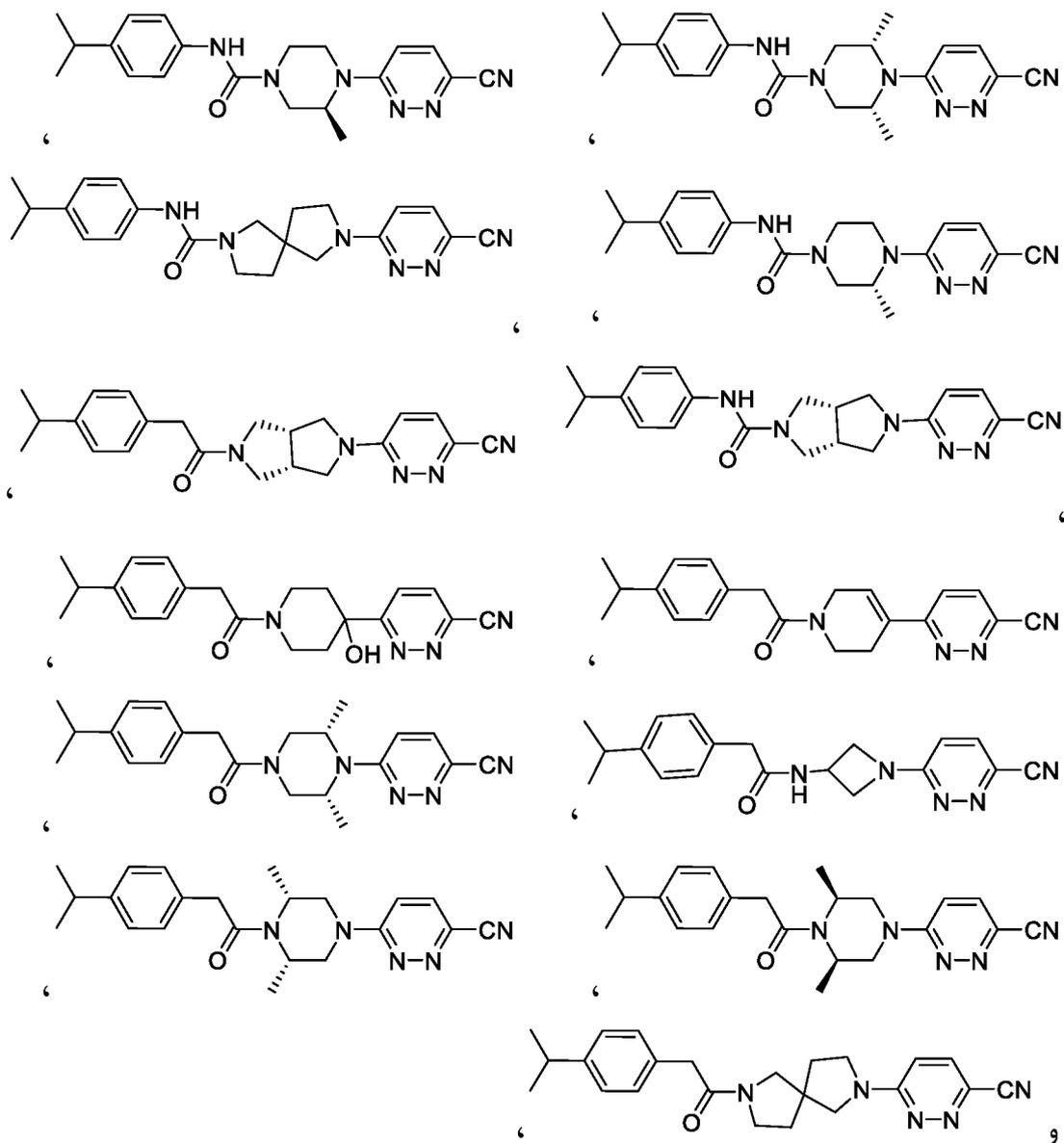
أو مشتق مقبول صيدلياً منه.

في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:



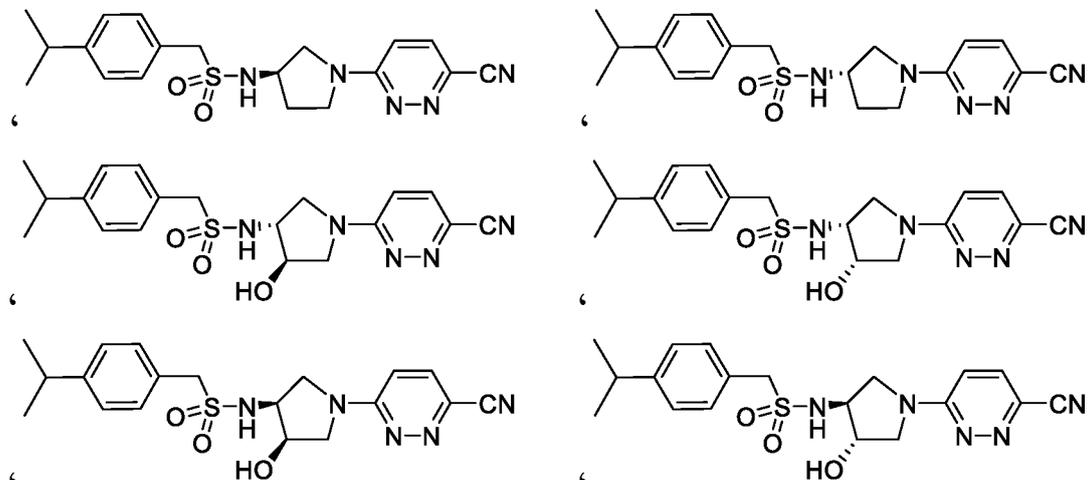


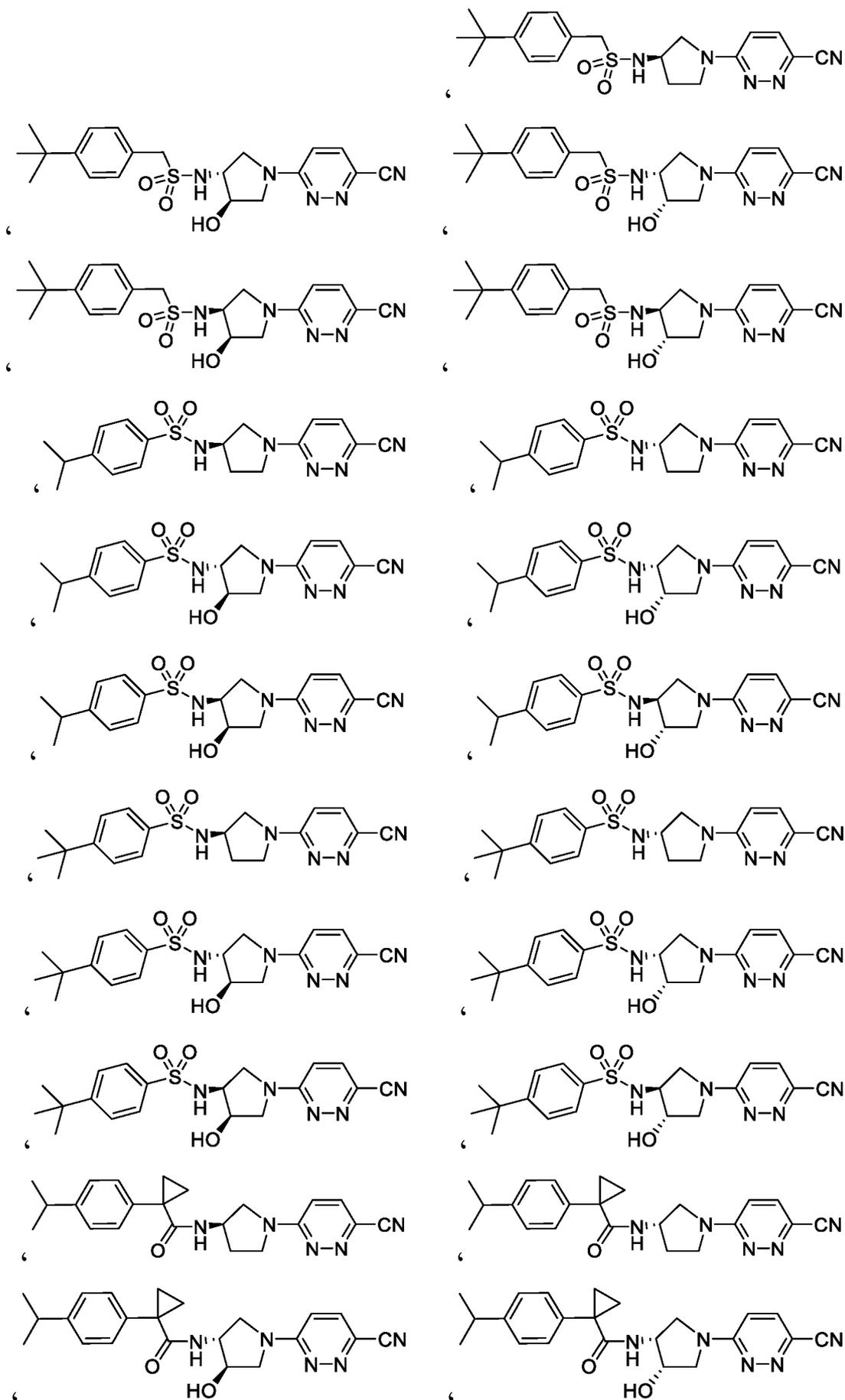


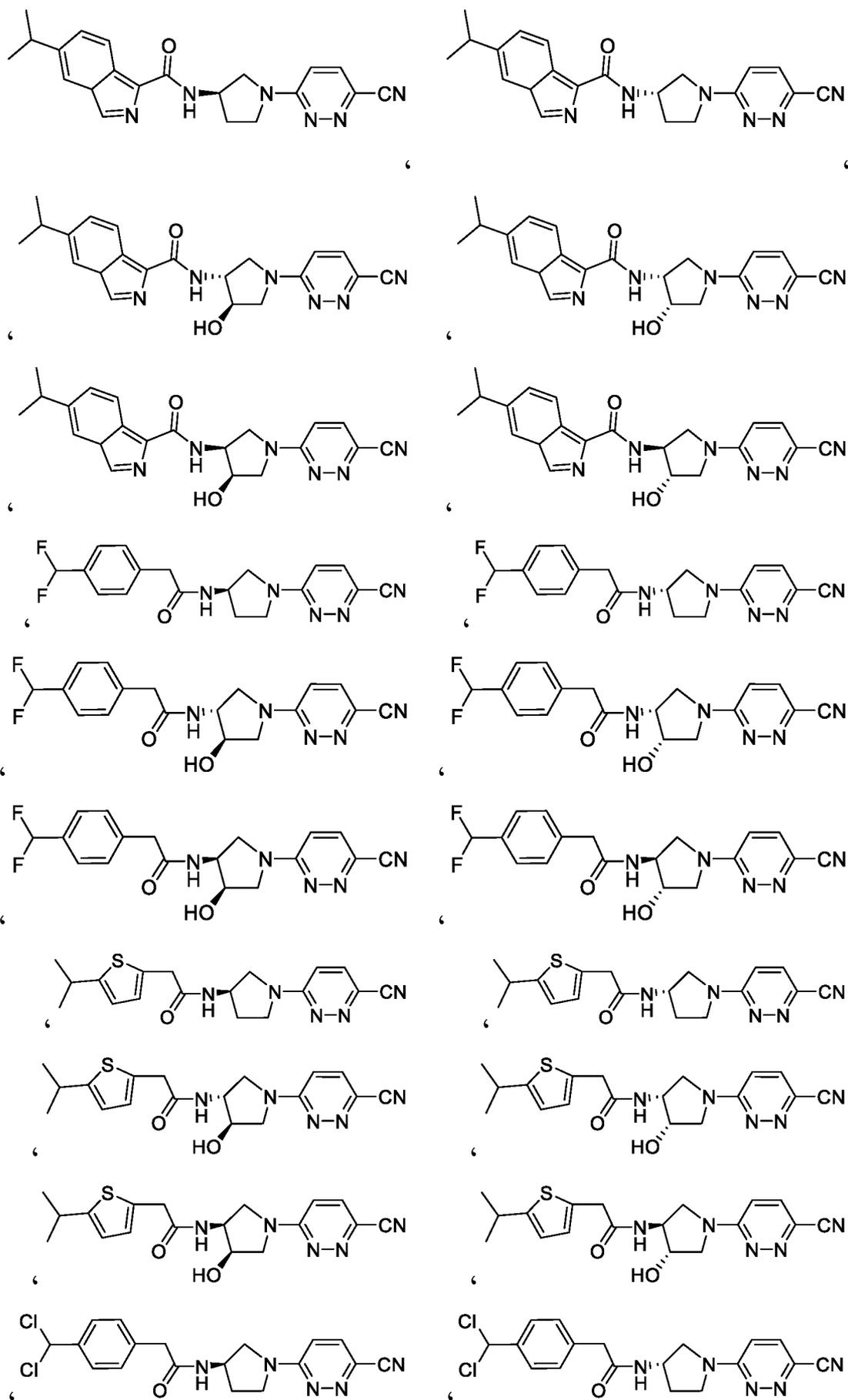


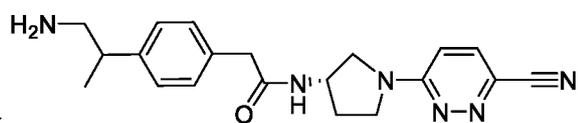
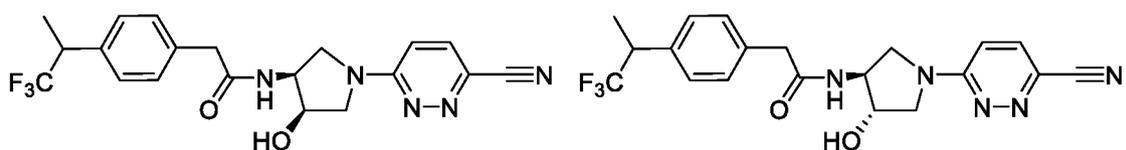
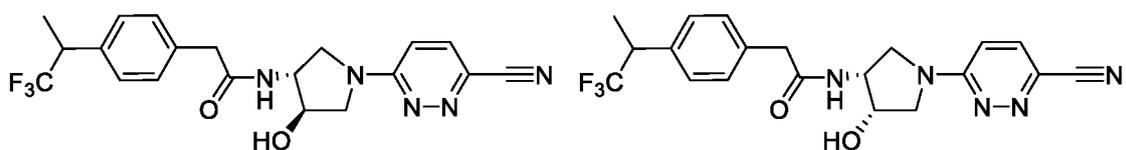
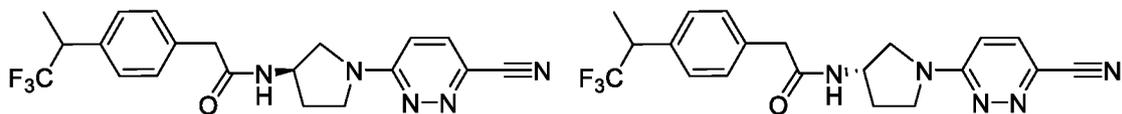
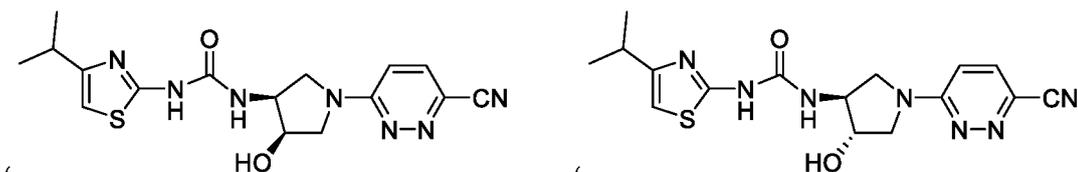
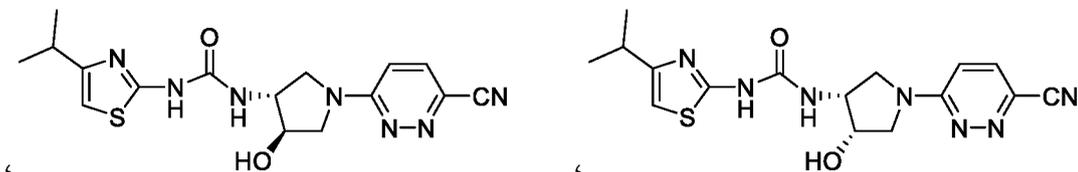
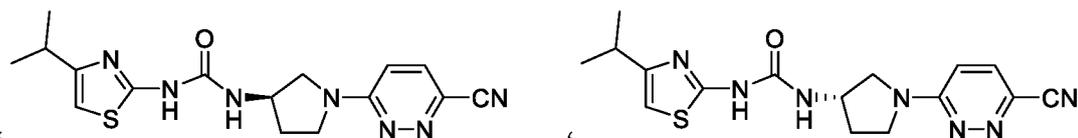
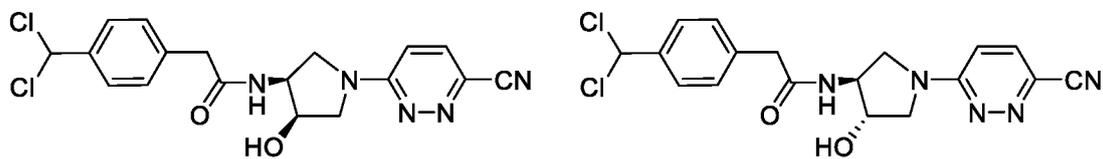
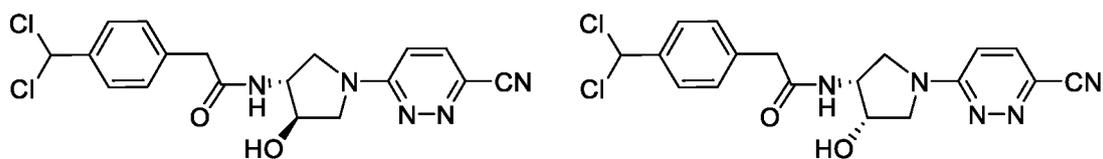
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

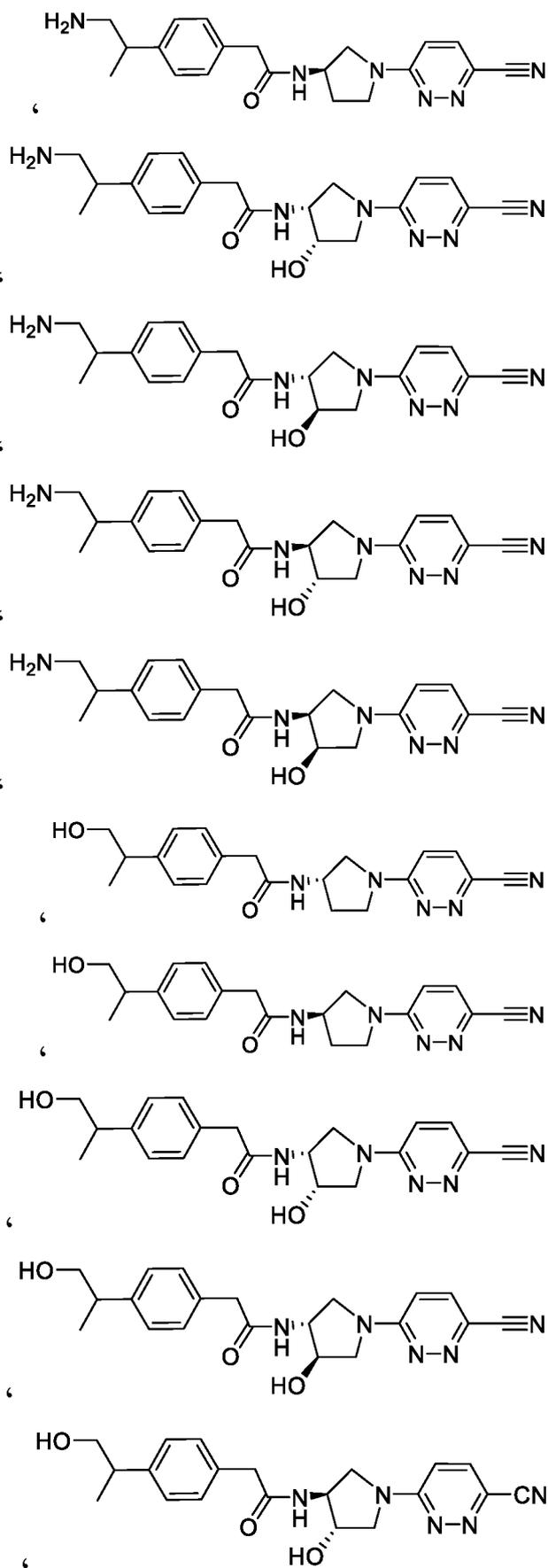
في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:

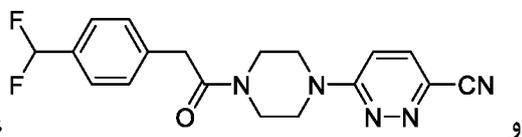
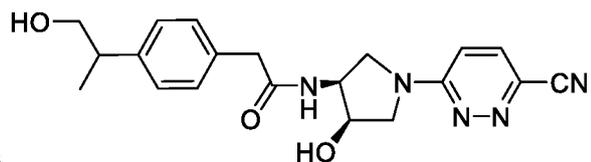






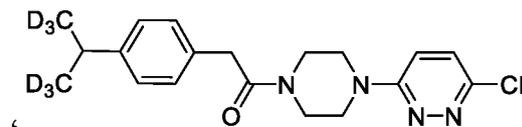
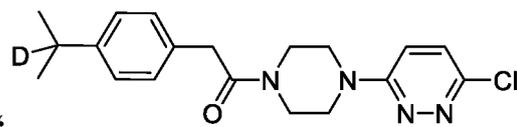
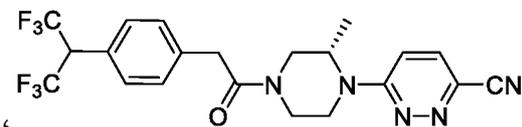
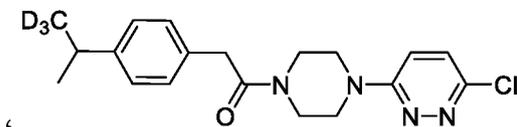
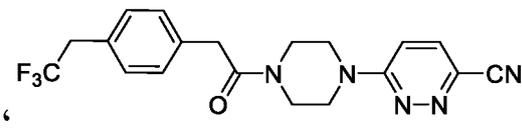
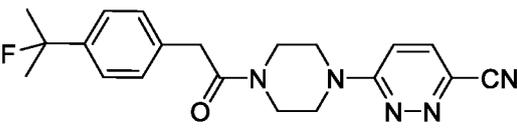
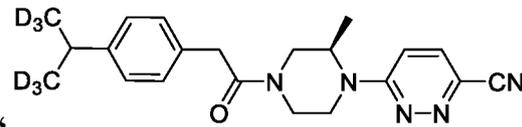
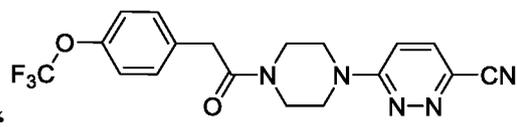
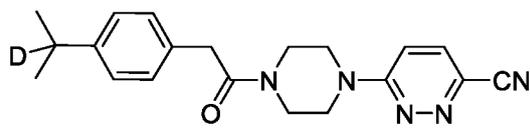
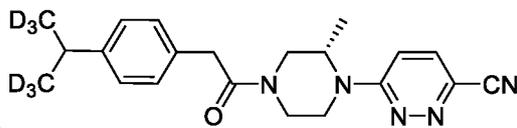
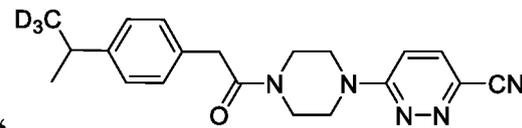
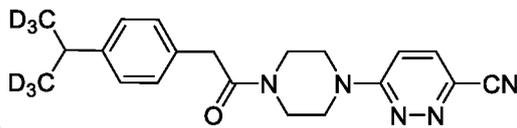
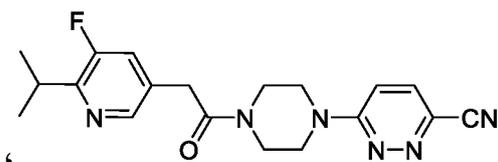
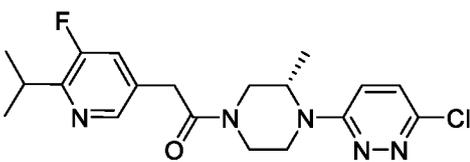


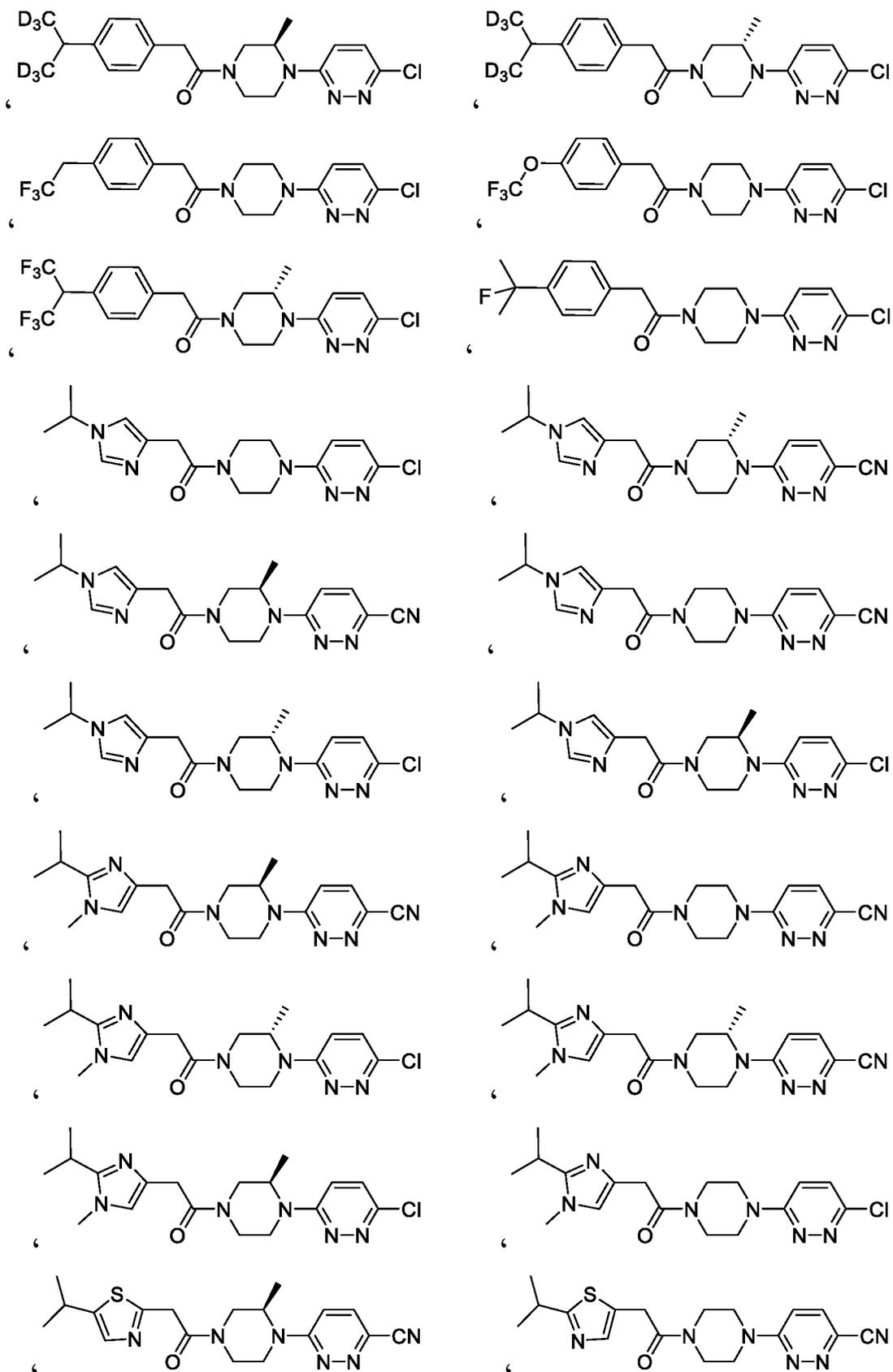


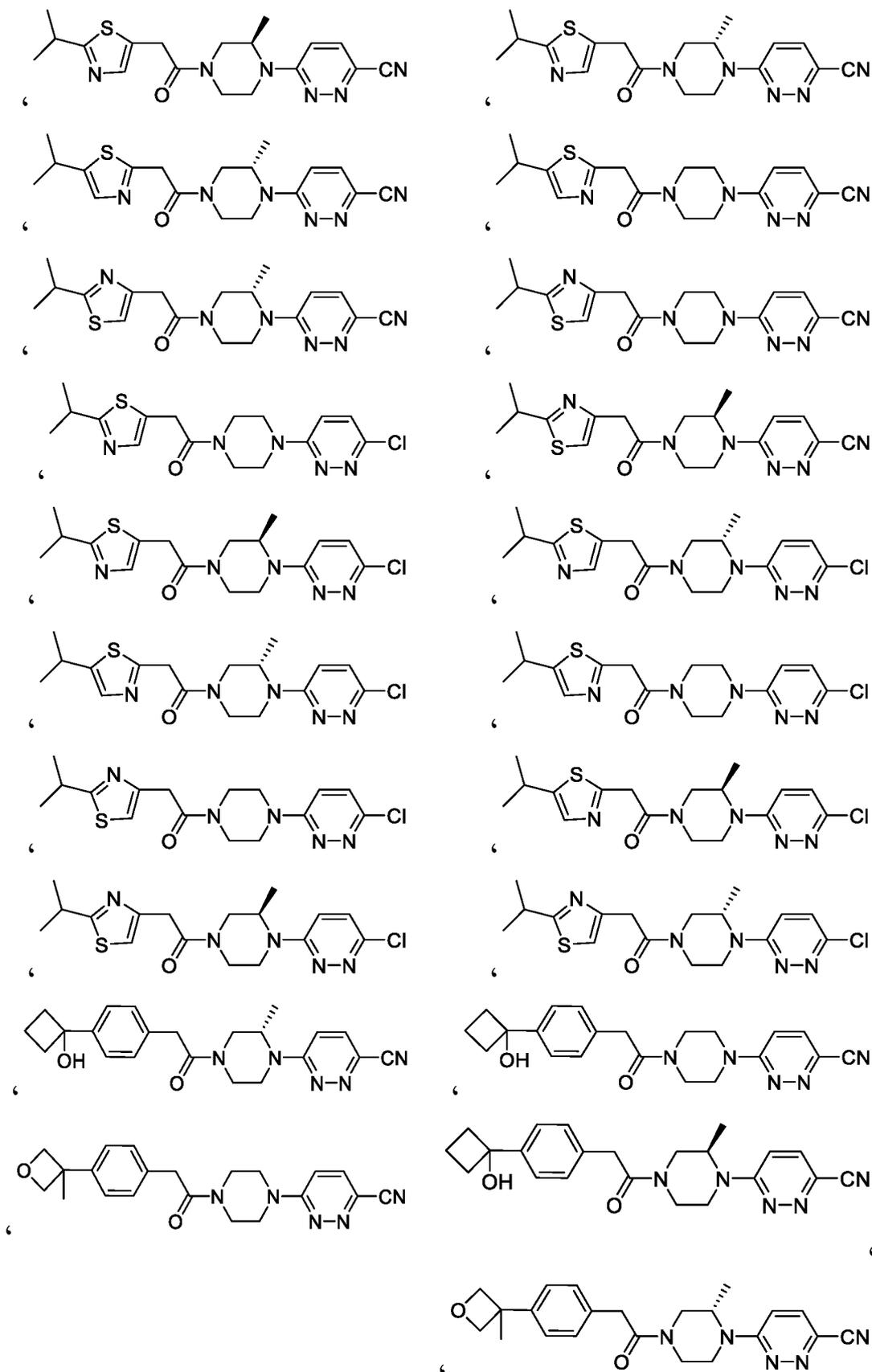


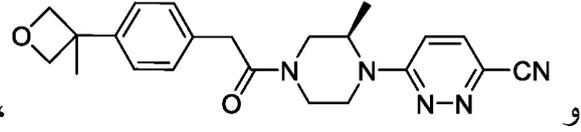
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:



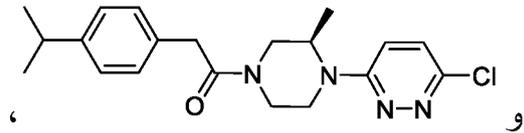
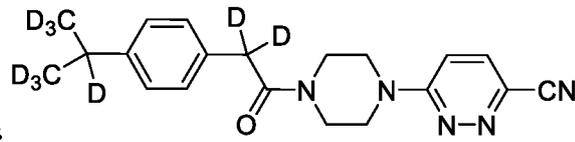
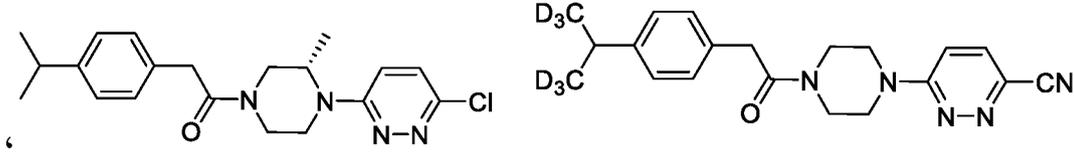






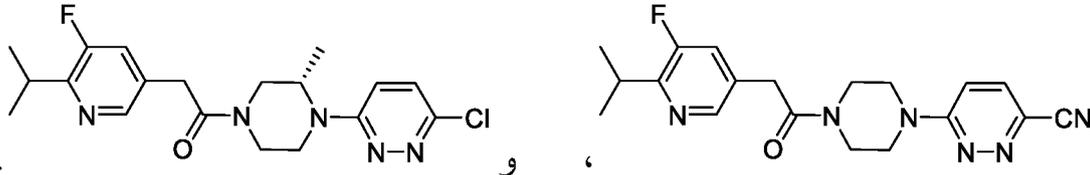
أو ملح منها مقبول صيدلياً.

في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

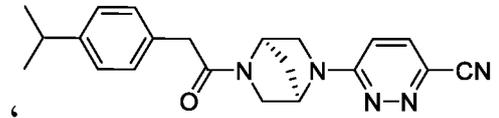
في أحد الجوانب، يمكن اختيار المركب من:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

5

في أحد الجوانب، يمكن أن يكون المركب عبارة عن:



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

ج- طرق تحضير المركبات

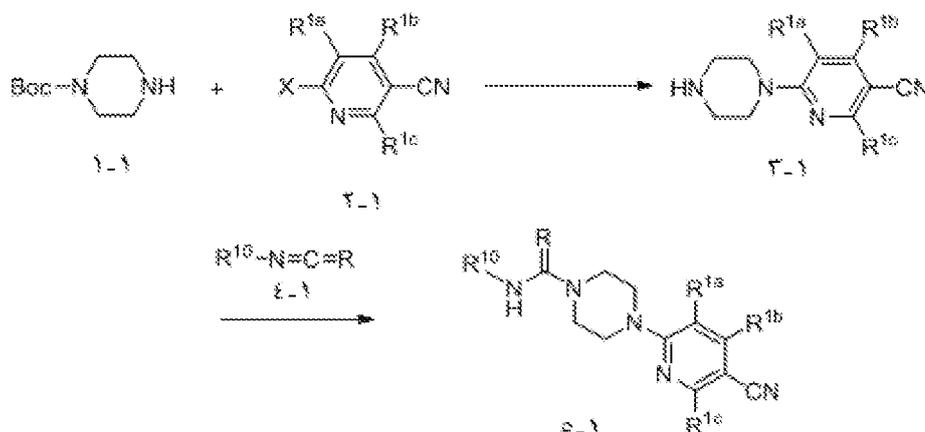
10 يمكن تحضير مركبات هذا الاختراع باستخدام تفاعلات كما يتضح في المخططات التالية، بالإضافة إلى المعالجات القياسية الأخرى المعروفة في المجال، المجسدة في قسم التجارب أو الواضحة للماهرين

في المجال. للوضوح، يتم توضيح الأمثلة التي تتضمن مجموعة استبدال مفردة حيث يتم السماح بوجود العديد من مجموعات الاستبدال في التعريفات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة. يتم تحضير التفاعلات المستخدمة لتوليد مركبات هذا الاختراع باستخدام التفاعلات كما تم التوضيح في مخططات التفاعل التالية، كما تم الوصف والتجسيد فيما يلي. في أمثلة محددة، يمكن تحضير المركبات التي تم الكشف عنها بواسطة طريقة I وطريقة II، كما تم الوصف والتجسيد فيما يلي. يتم توفير الأمثلة التالية بحيث يتم توضيح الاختراع بشكل تام، وتكون توضيحية فقط، ولا تكون مقيدة.

1. طريقة I

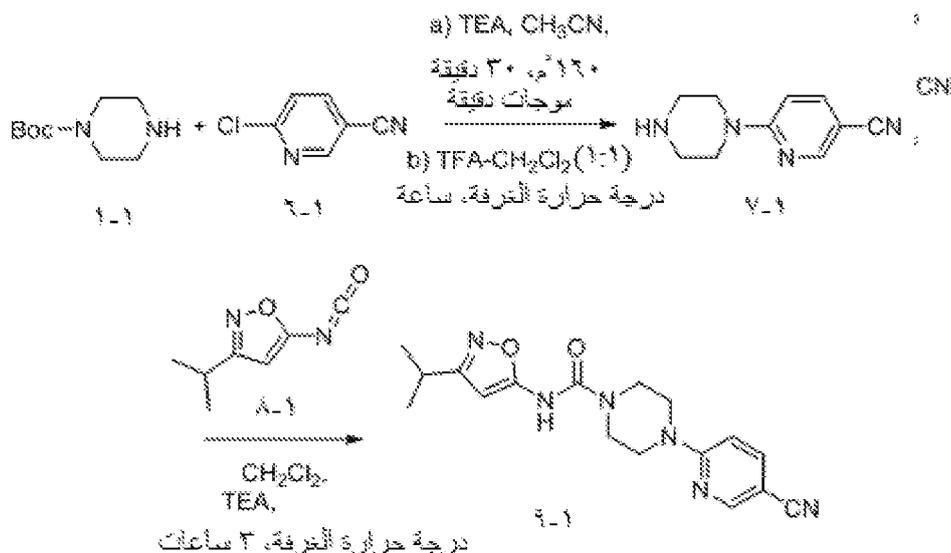
في أحد الجوانب، يتم توضيح مشتقات 4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-أريل بيرازين-1-كربوكساميد 4-(5-cyanopyridin-2-yl)-N-arylpiperazine-1-carboxamide ومشتقات 4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-أريل بيرازين-1-كربوثيوميد 4-(5-cyanopyridin-2-yl)-N-arylpiperazine-1-carbothioamide كما يتضح فيما يلي.

مخطط 1أ.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة؛ حيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين، حيث R¹⁰ تكون عبارة عن مجموعة ألكيل، أريل، أو أريل غير متجانسة؛ وحيث R يتم اختيارها من O و S. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 1ب.



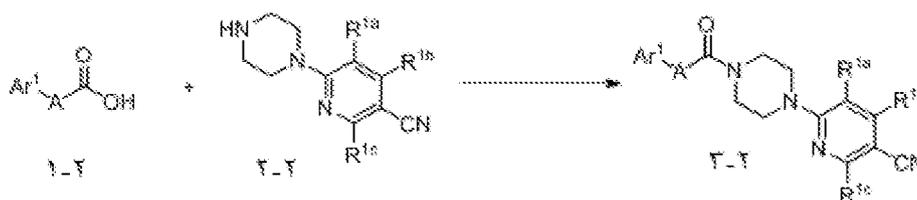
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 1-9، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 1ب السابق. بالتالي، تكون مركبات من نوع 1-7 إما متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل arylation reaction لأمين ملائم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 1-6 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة و هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين triethylamine (TEA)، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل acetone nitrile، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة microwave irradiation. يتبع تفاعل المعالجة بالأريل خطوة نزع حماية. يتم إجراء خطوة نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم deprotecting agent، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid (TFA)، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان dichloromethane، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 1-9 بواسطة التفاعل بين ببرازين ملائم، مثل، 1-7 كما يتضح سابقاً، وأيزو سيانات isocyanate أو أيزو ثيو سيانات isothiocyanate ملائم، مثل، 1-8 كما يتضح سابقاً. تكون أيزو ثيانات أو أيزو ثيو سيانات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل تكوين رابطة يوريا urea أو ثيو يوريا thiourea في وجود أو غياب قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان أو داي إيثيل إيثر diethyl ether، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة

لمركبات من نوع 1-1، 2-1، 3-1، و 4-1، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-5- سيانو بيريدين-2- (يل)-N-أريل بيرازين-1- كربوكساميد ومشتقات 4-5- سيانو بيريدين-2- (يل)-N-أريل بيرازين-1- كربوثيوميد مشابهة للصيغة 1-5.

2. طريقة II

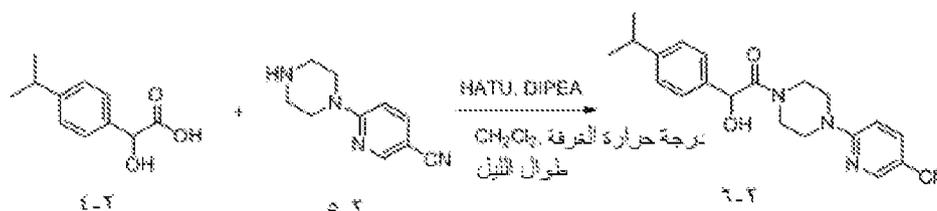
5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-5- سيانو بيريدين-2- (يل)-أريل بيرازين-1- كربوكساميد مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

مخطط 2أ.



10 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث A تكون غائبة أو يتم اختيارها من CH₂، CF₂، سيكلو بروبييل، و CH(OH). يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 2ب.



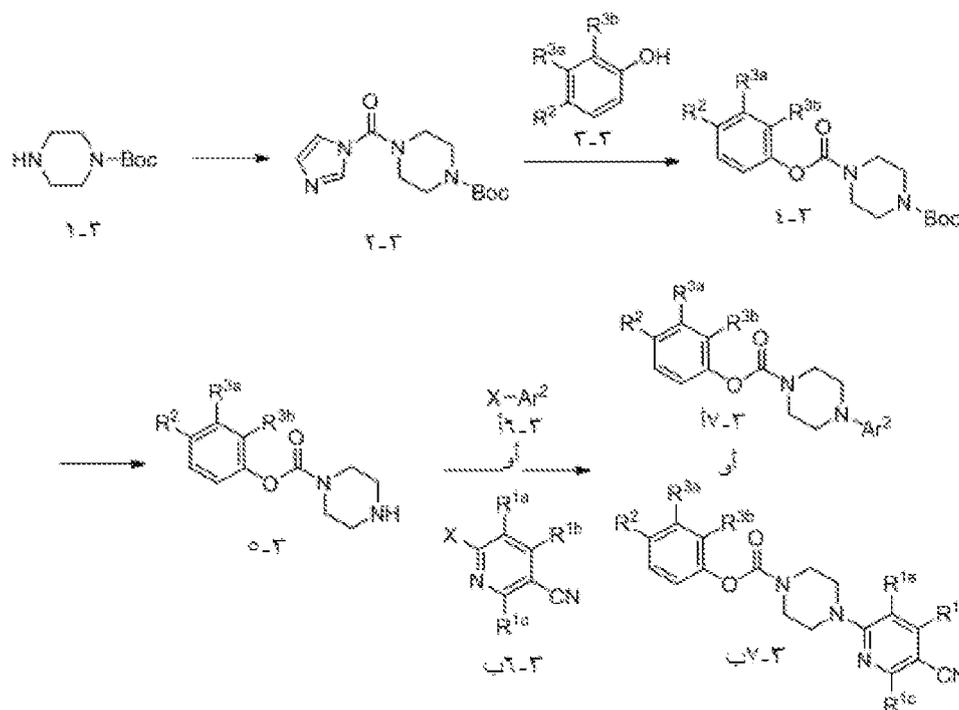
15 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 2-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 2ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 2-6 بواسطة تفاعل إقران لحمض كربوكسيللي ملائم، مثل، 2-4 كما يتضح سابقاً، مع أمين ملائم، مثل، 2-5 كما يتضح سابقاً. تكون الأحماض الكربوكسيلية الملائمة والأمينات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران coupling reaction في وجود عامل إقران coupling agent ملائم، مثل، 1- [بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-*b*]بيريدينيم-3-أكسيد هكسا فلورو فوسفات 1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-

أيزو بروبييل إيثيل أمين (DIPEA) diisopropylethylamine، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-2 و 2-2)، ويمكن استبداله في التفاعل لتوفير مشتقات 4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-أريل بيرازين-1-كربوكساميد مشابهة للصيغة 2-3.

3. طريقة III

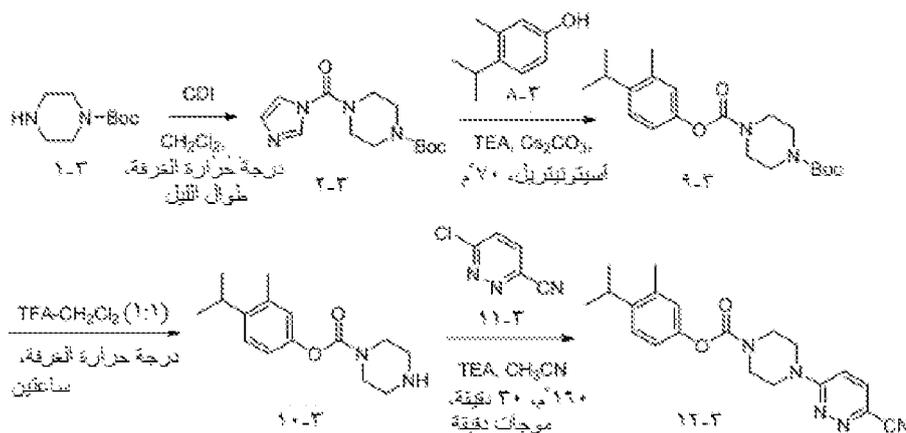
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات فينيل 4-أريل بيرازين-1-كربوكسيلات مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

10 مخطط 13.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

15 مخطط 3.



5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 3-12، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 3 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 3-2 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 3-1 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، N، N-كربونيل داي إيميدازول (CDI) N,N-carbonyldiimidazole، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 3-9 بواسطة تفاعل يوريا -منشط ملائم، مثل، 3-2، و فينول ملائم، مثل، 3-8 كما يتضح سابقاً. تكون الفينولات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء التفاعل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين وكربونات السيزيوم، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 70 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3-4 ساعات طوال الليل يمكن تحضير مركبات من نوع 3-10 بواسطة تفاعل نزع الحماية لبرازين ملائم، مثل، 3-9 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، و مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعتين. يمكن تحضير مركبات من نوع 3-12 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 3-10 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، و مذيب ملائم، مثل، أسيتونتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية

10

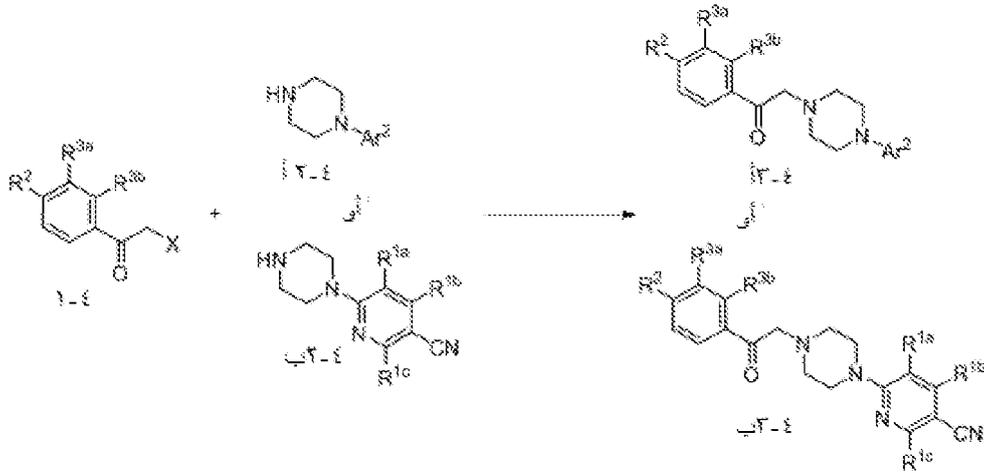
15

20

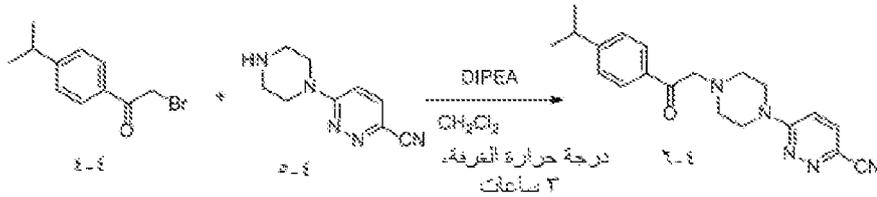
مع مواد التفاعل المحددة السابقة(مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-3، 2-3، 3-3، 4-3، 3-5، 6-3، و 6-3ب)، في التفاعل لتوفير مشتقات فينيل 4-أريل بيرازين-1- كربوكسيلات phenyl 4-arylpiperazine-1-carboxylate مشابهة للصيغة 3-7أ و 3-7ب.

4. طريقة IV

5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 6-(4-(2-أوكسو-2-فينيل إيثيل) بيرازين-1-يل) نيكوتينو نيتريل 6-(4-(2-oxo-2-phenylethyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile مستبدلة كما يتضح فيما يلي. مخطط 4أ.



10 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي. مخطط 4ب.



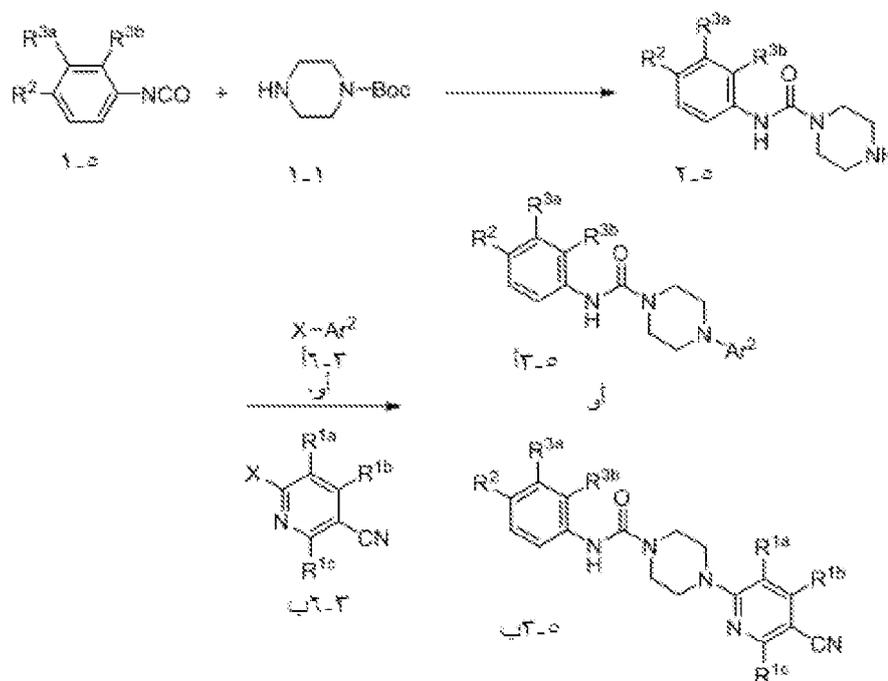
15 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 4-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 4ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 4-6 بواسطة تفاعل ألكلة alkylation reaction لأمين ملائم، مثل، 4-5 كما يتضح سابقاً، باستخدام هاليد ألكيل alkyl halide ملائم، مثل، 4-4 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة وهاليدات الألكيل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الألكلة في وجود قاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو

بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 4-1، 2-4، و 4-2)، في التفاعل لتوفير مشتقات 6-4-2-أوكسو-2-فينيل إيثيل) بيرازين-1-يل) نيكوتينو نيتريل مشابهة للصيغة 4-3 و 4-3ب.

5. طريقة V

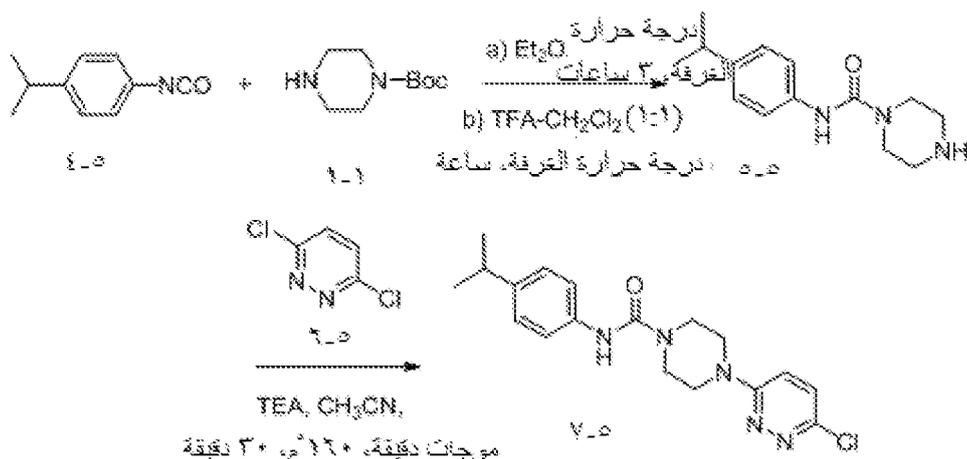
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-أريل-N-فينيل بيرازين-1-كربوكساميد 4-aryl-N-phenylpiperazine-1-carboxamide مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

مخطط 15.



10

يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.
مخطط 5ب.

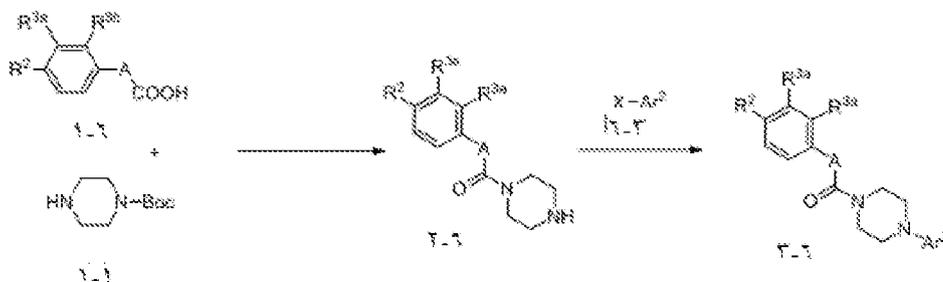


في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 5-5، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 5 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 5-5 بواسطة تفاعل تكوين رابطة يوريا بين أمين ملاتم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، و أيزو سيانات ملاتم، مثل، 4-5 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة وأيزو سيانات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء الاستبدال أليف النواة في وجود مذيب ملاتم، مثل، داي إيثيل إيثر، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. يتبع الاستبدال أليف النواة nucleophilic substitution تفاعل نزع الحماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية deprotection reaction في وجود عامل نزع حماية ملاتم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملاتم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 5-7 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملاتم، مثل، 5-5 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملاتم، مثل، 5-6 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملاتم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 3-6، 5-1، و 5-2)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-أريل-N-فينيل ببرازين-1-كربوكساميد مشابهة للصيغة 5-3 و 3-5.

6. طريقة VI

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات أريل بيرازين-1- كربوكساميد-1-arylpiperazine-1-carboxamide مستبدلة عند موضع 4- كما يتضح فيما يلي.

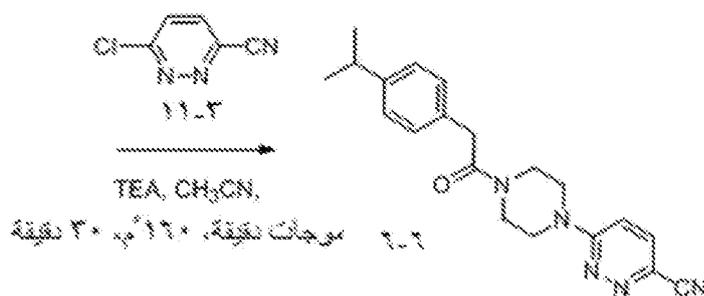
مخطط 16أ.



5

يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 6ب.



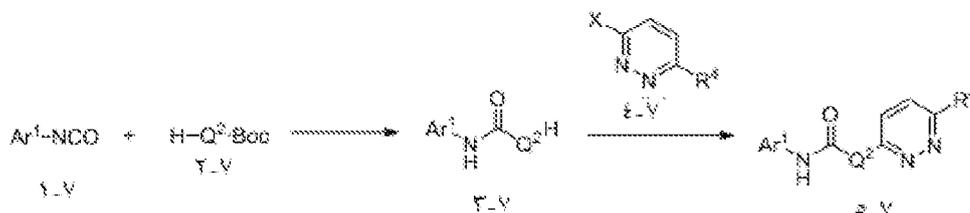
10

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 6-6 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 5-6 بواسطة تفاعل إقران أمين ملائم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، وحمض كربوكسيلي ملائم مثل، 6-4 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة والأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في

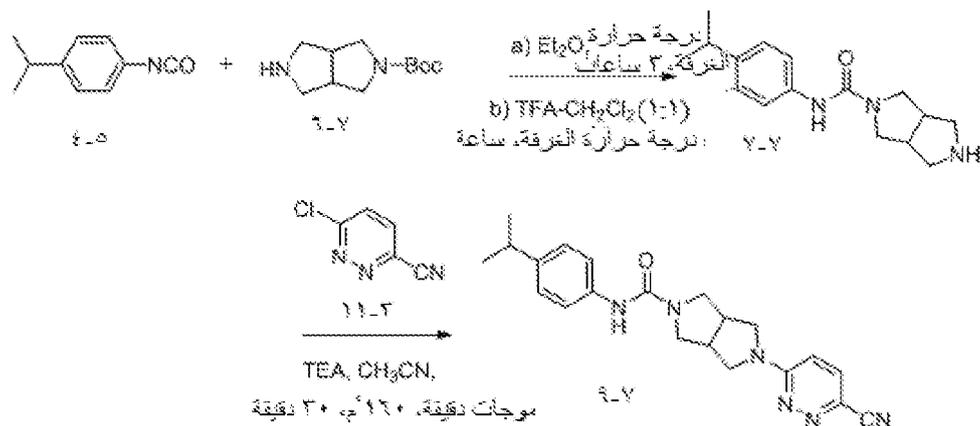
المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-[بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيوم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبييل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان يتبع تفاعل الإقران تفاعل نزع الحماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 6-6 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 5-6، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 3-6، 1-6، و 2-6)، في التفاعل لتوفير مشتقات أريل بيرازين-1-كربوكساميد مستبدلة عند موضع 4-مشابهة للصيغة 3-6.

15 7. طريقة VII

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 5-بيريدازينيل-كربوكساميد 5-pyridazinyl-carboxamide مستبدلة عند الموضع N-كما يتضح فيما يلي. مخطط 7أ.



20 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي. مخطط 7ب.

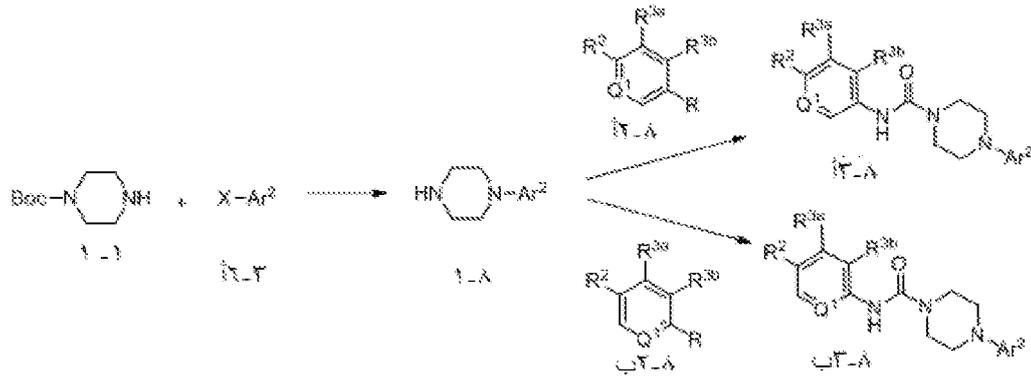


- في أحد الجوانب، يتم تحضير مركبات من نوع 7-9، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 7-7 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات اليوريا من نوع 7-7 بواسطة تفاعل أمين ملائم، مثل، 7-6 كما يتضح سابقاً، مع أيزو سيانات ملائم، مثل، 5-4 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة وأيزو سيانات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. 5
- يتم إجراء تفاعل تكوين رابطة يوريا في وجود مذيب ملائم، مثل، داي إيثيل إيثر، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. يتم تحضير مركبات من نوع 7-9 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 7-7 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، ترائي إيثيل أمين، ومذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 7-1، 7-2، 7-3، و 7-4)، في التفاعل لتوفير مشتقات 5- بيريدازينيل-كربوكساميد مستبدلة عند الموضع N-مشابهة للصيغة 7.5. 15

8. طريقة VIII

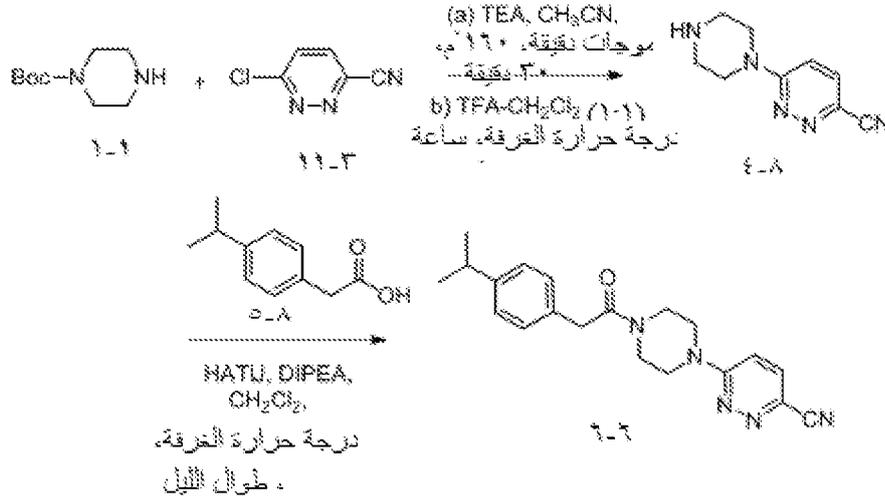
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات N-أريل بيرازين-1- كربوكساميد N-arylpiperazine-1-carboxamide مستبدلة عند موضع 4 ما يتضح فيما يلي.

مخطط 8.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين و R يتم اختيارها من -NH_2 و -COOH . يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

5 مخطط 8.ب.



في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 8 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 8-4 بواسطة تفاعل الأريل أمين ملائم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، باستخدام هاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً تكون الأمينات الملائمة وهاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، و مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. يتبع تفاعل المعالجة الأريل تفاعل نزع حماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 6-6 بواسطة تفاعل

10

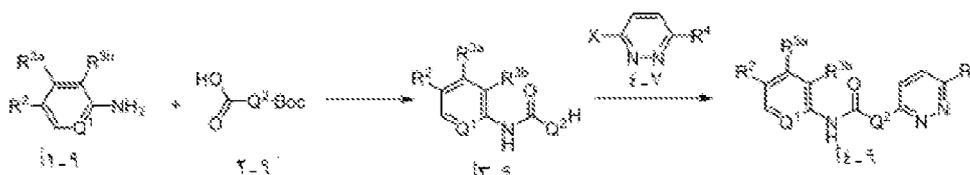
15

إقران لحمض كربوكسيلي ملائم، مثل، 5-8، في وجود لأمين ملائم، مثل، 4-8، كما يتضح سابقاً. يتم إجراء التفاعل في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1- [بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين] 1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيم 3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات وقاعدة ملائمة، مثل، N، N-داي أيزو بروبييل إيثيل أمين، ومذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 3-6، 1-8، و 2-8)، في التفاعل لتوفير مشتقات N-أريل ببرزين-1- كربوكساميد مستبدلة عند الموضع 4- مشابهة للصيغة 3-8.

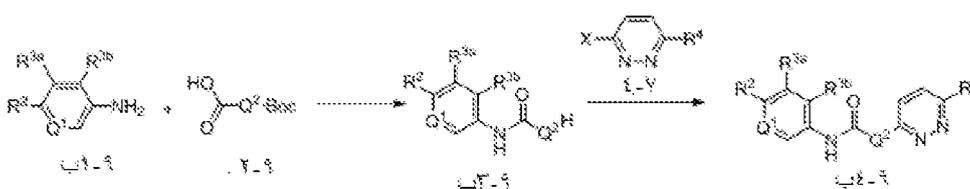
9. طريقة IX

10 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات بيريدازينيل-N-أريل-4- كربوكساميد مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

مخطط 9أ.

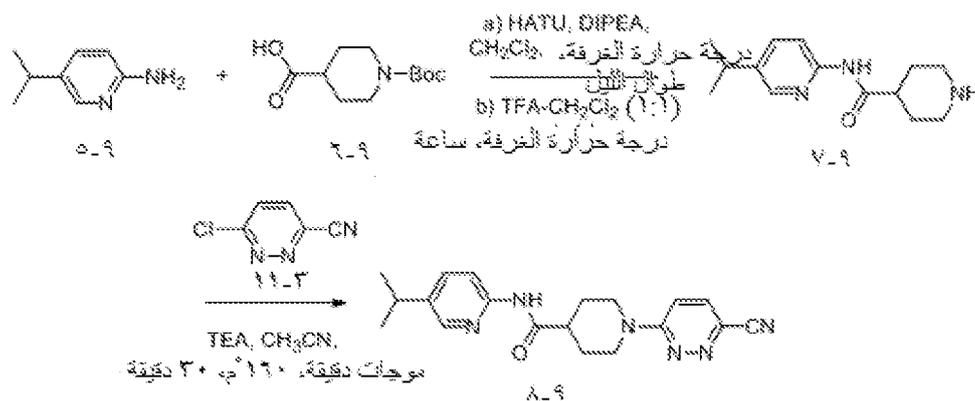


أو



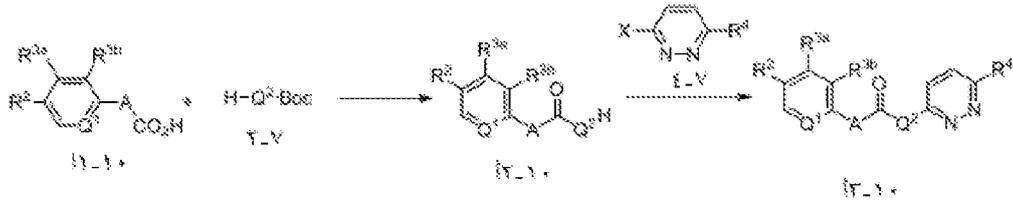
15

يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي. مخطط 9ب.

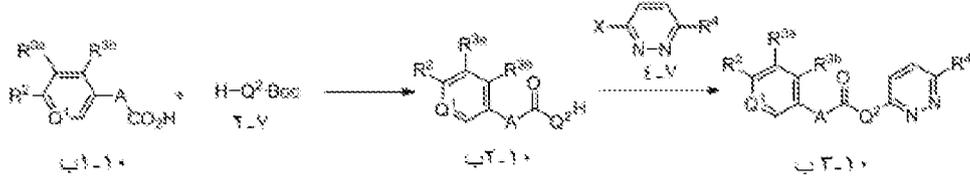


- 5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 8-9، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 9 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 7-9 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 9-5 كما يتضح سابقاً، باستخدام حمض كربوكسيلي ملائم مثل، 9-6 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة و الأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-بيس (داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 8-9 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 9-7، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تري إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يتم استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 7-4، 9-1، 9-2، و9-3)، في التفاعل لتوفير مشتقات بيريدازينيل-N-أريل-4-كربوكساميد مشابهة للصيغة 9-4. 10. طريقة X

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 1- (6-مستبدل- بيريدازين-3-يل)-أريل كما يتضح فيما يلي. مخطط 10.



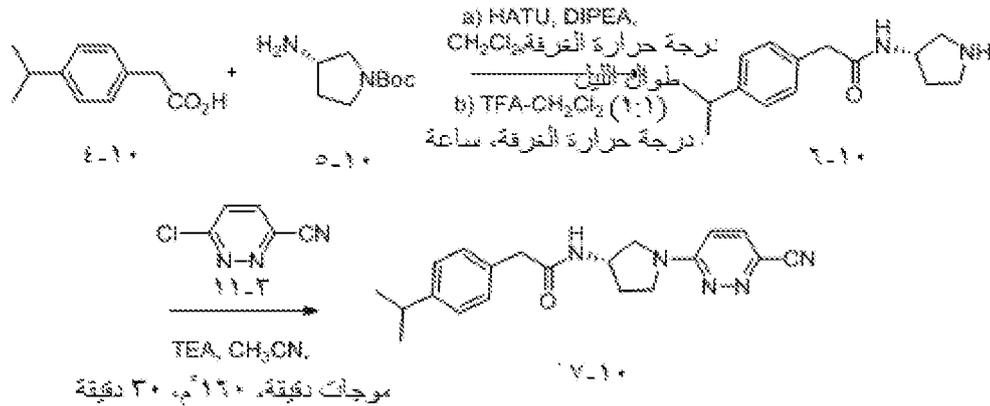
أو



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

5

مخطط 10ب.



في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 7-10، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط 10 ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-10 بواسطة تفاعل إقران لحمض كربوكسيلي ملائم، مثل، 4-10 كما يتضح سابقاً، مع أمين ملائم، مثل، 5-10 كما يتضح سابقاً. تكون الأحماض الكربوكسيلية الملائمة وتكون الأمينات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-1 [بيس (داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيم-3-أكسيد هكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبييل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 7-10 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 6-10، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة

10

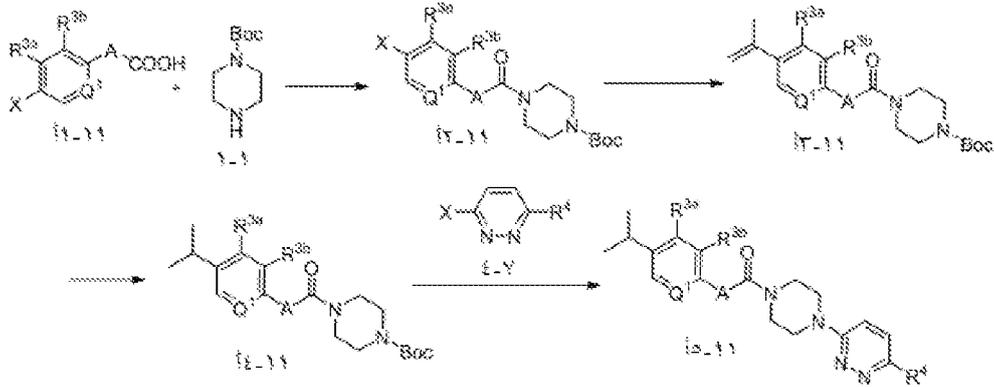
15

تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تري إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 2-7، 4-7، 1-10، و10-2)، في التفاعل لتوفير مشتقات 1-1 (مستبدل-بيريدازين-3-يل)-أريل مشابهة للصيغة 10-1-3.

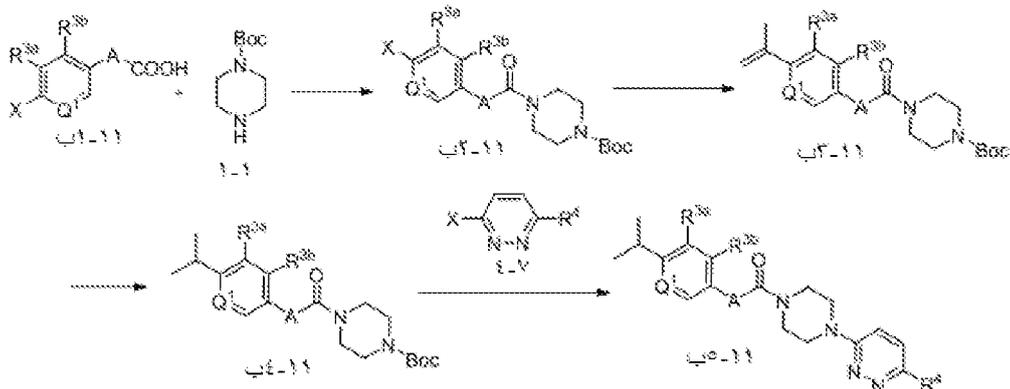
11. طريقة XI

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-(بيريدازين-3-يل) بيرازين مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

10 مخطط 11أ.



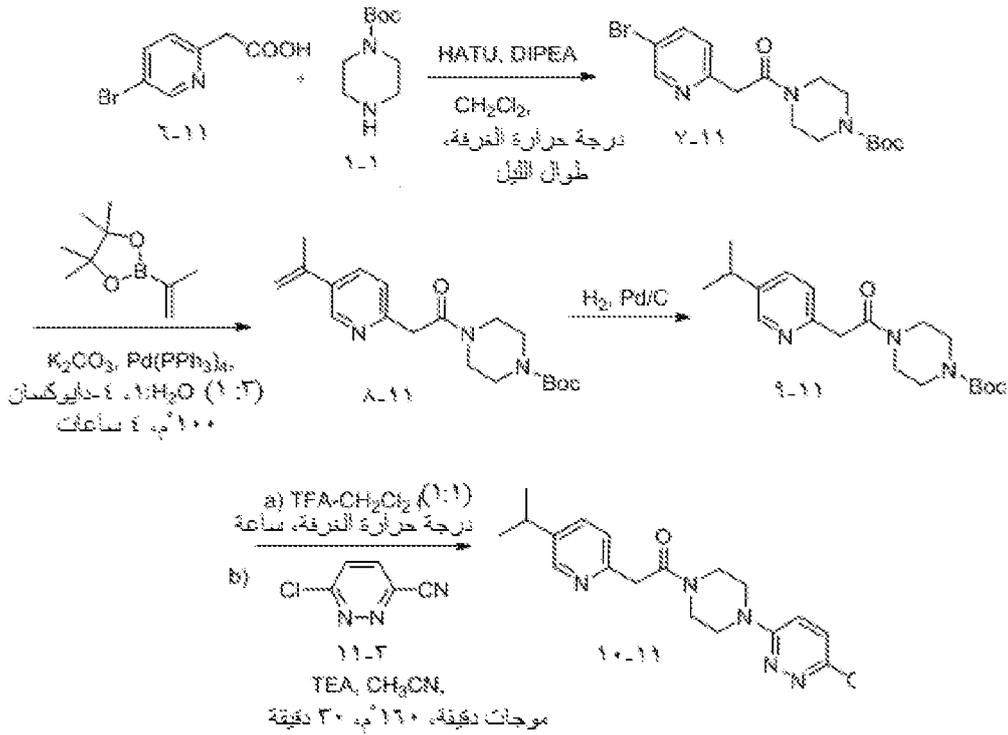
أو



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث كل X تكون بصورة مستقلة عبارة عن هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

15

مخطط 11ب.



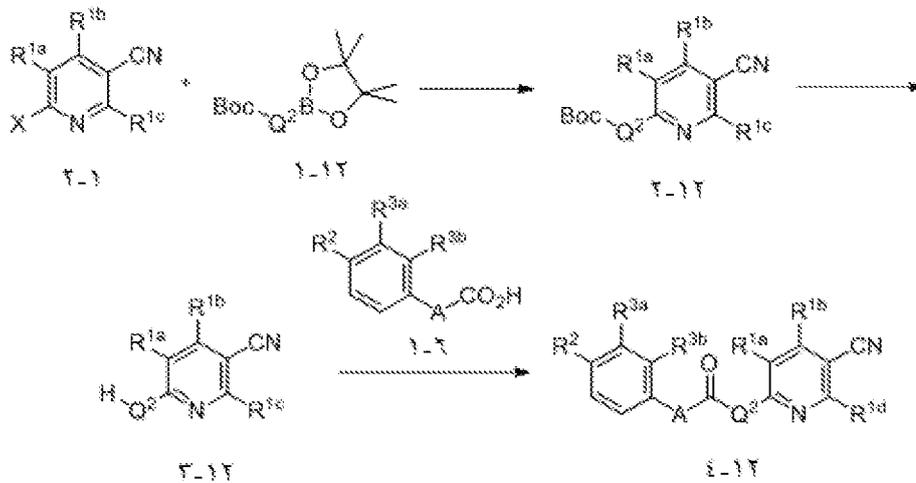
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 10-11، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 11ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 7-11 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، باستخدام حمض كربوكسيلي ملائم مثل، 6-11 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة و الأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-1 [بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1-1H، 2، 3-تريازولول[4، 5-b]بيريدينيوم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 8-11 بواسطة تفاعل إقران هاليد أريل ملائم، مثل، 11-10، 7، وألكين ملائم، مثل، 4، 4، 5، 5-تتراميثيل-2-(بروب-1-ين-2-يل)-1، 3، 2-داي أوكسابورولان كما يتضح سابقاً. تكون مركبات الألكين الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate، ومحفز catalyst ملائم، مثل، تيتراكس(تراي فينيل فوسفين) بالاديوم(0) (0) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 100 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 4 ساعات، في نظام مذيب ملائم، مثل دايوكسان-

ماء (1:3 بالحجم). يمكن تحضير مركبات من نوع 9-11 بواسطة اختزال ألكين ملائم، مثل، 8-11 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء خطوة الاختزال في وجود مصدر هيدروجين ملائم، مثل، غاز هيدروجين، ومحفز ملائم، مثل، بالاديوم على كربون. يمكن تحضير مركبات من نوع 10-11 بواسطة نزع الحماية، متبوعة بتفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 9-11 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 10-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء خطوة نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض ترائي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، ترائي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 4-7، 1-11، 2-11، 3-11، و 4-11)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-(بيريدازين-3-يل) بيرازين مستبدلة مشابهة للصيغة 5-11.

12. طريقة XII

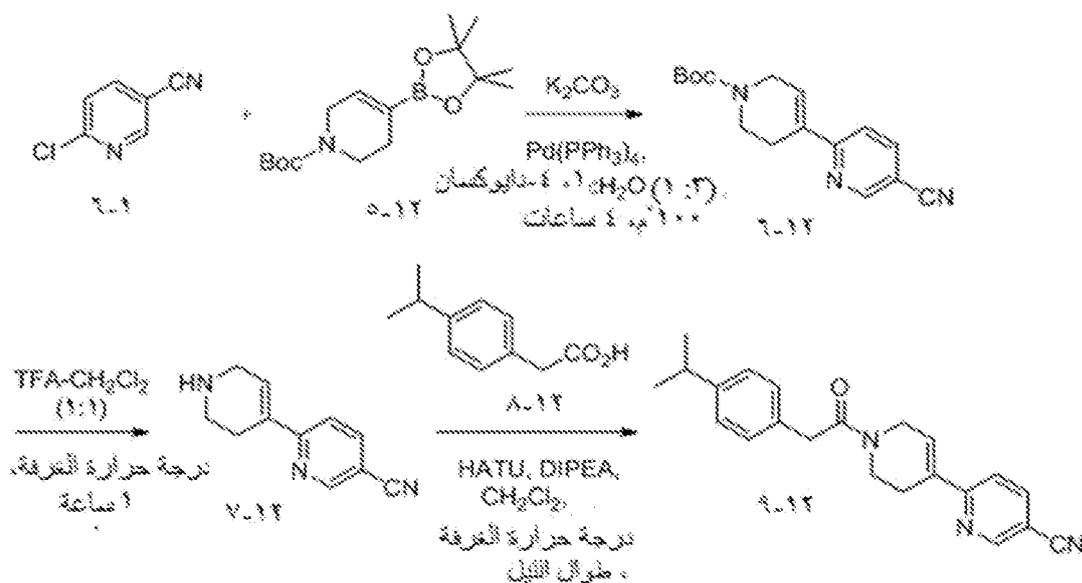
15 في أحد الجوانب، فينيل يتم تحضير مشتقات 6-مستبدل- نيكوتينو نيتريل 6-substituted-nicotinonitrile كما يتضح فيما يلي.

مخطط 12أ.



20 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 12ب.



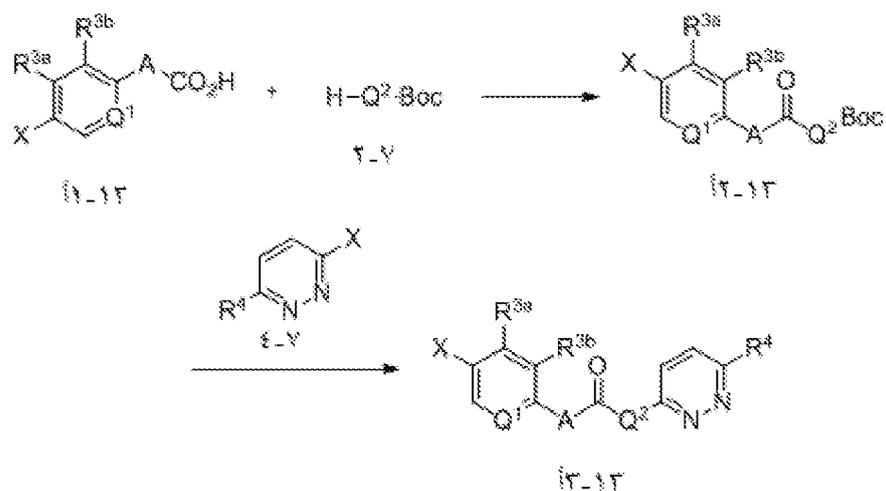
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 9-12، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 12ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-12 بواسطة تفاعل إقران هاليد أريل ملائم، مثل، 1-6 كما يتضح سابقاً، مع مشتق بورون ملائم، مثل، 12-5 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة ومشتقات البورون الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، كربونات البوتاسيوم، و محفز ملائم، تيتراكس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم (0)، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 100 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 4 ساعات، في نظام مذيب ملائم، مثل دايوكسان- 10 ماء (1:3 بالحجم) يمكن تحضير مركبات من نوع 7-12 بواسطة تفاعل نزع الحماية لأمين ملائم، مثل، 12-6 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية لأمين ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 9-12 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 12-7، و حمض كربوكسيلي ملائم مثل، 12-8. تكون الأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1- [بيس (داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، b-5]بيريدينيوم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو

ميثان. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-6، 2-11، 2-12، و 3-12)، في التفاعل لتوفير فينيل مشتقات 6-مستبدلة-نيكوتينو نيتريل phenyl 6-substituted-nicotinonitrile مشابهة للصيغة 4-12.

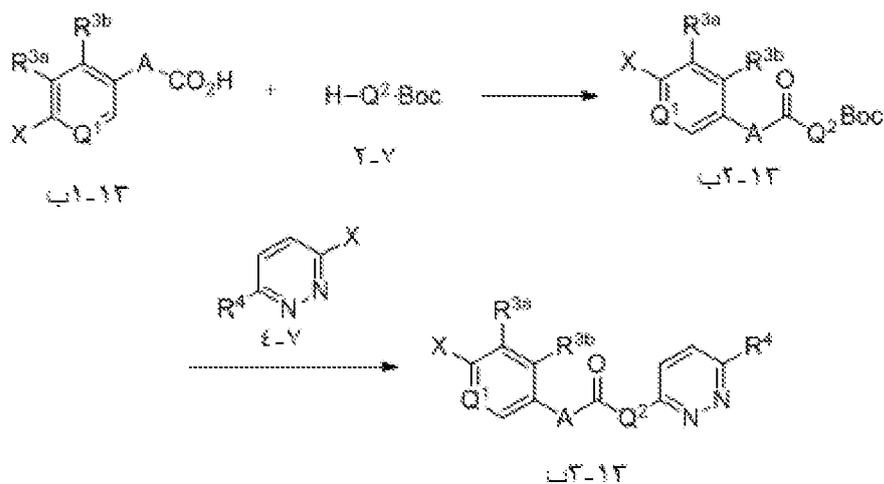
13. طريقة XIII 5

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات هالو أريل 6-مستبدلة-بيريدازين haloaryl 6-substituted-pyridazine كما يتضح فيما يلي.

مخطط 13 أ.

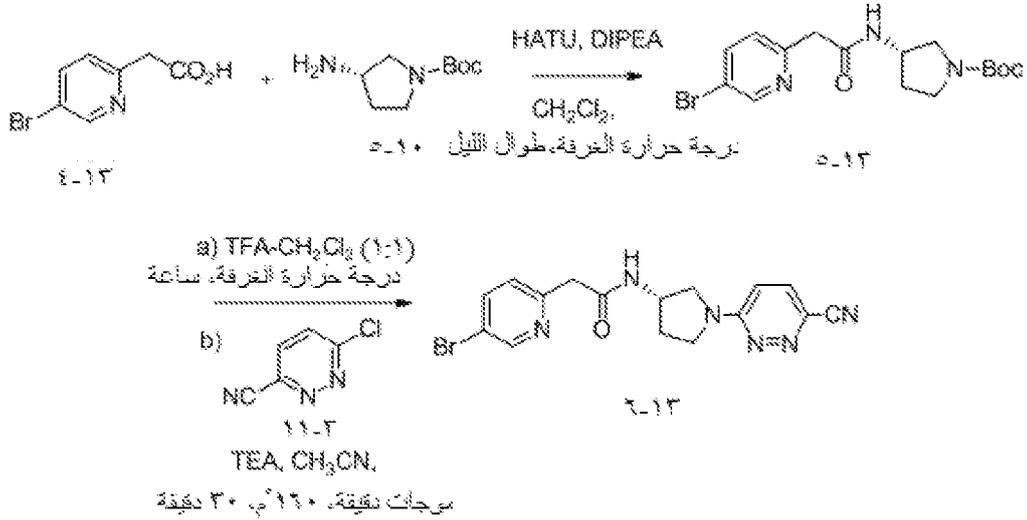


أو 10



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث ك X تكون بصورة مستقلة عبارة عن هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 13ب.



5

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-13، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 13ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 5-13 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 5-10 كما يتضح سابقاً، مع حمض كربوكسيلي ملائم مثل، 4-13 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة والأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1- [بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيوم-3-أكسيد هكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 6-13 بواسطة تفاعل نزع الحماية، متبوعة بتفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 5-13، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء خطوة نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تري فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تري إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح

10

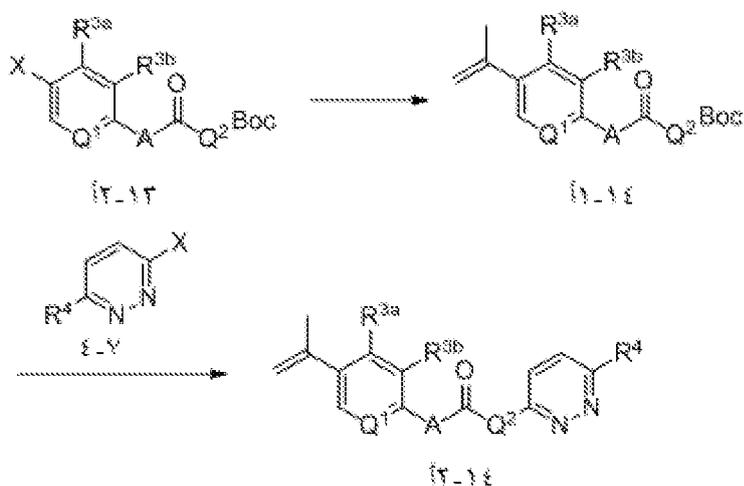
15

بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 2-7، 7-7-3، 4، 1-13، و 2-13)، في التفاعل لتوفير مشتقات هالو أريل 6-مستبدلة-بيريدازين مشابهة للصيغة 3-13.

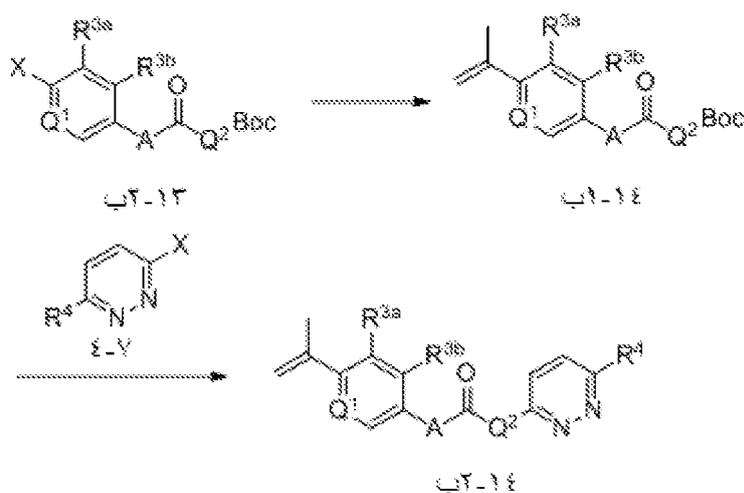
5 14. طريقة XIV

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات ألكنيل أريل 6-مستبدلة-بيريدازين 6-alkenylaryl substituted-pyridazine كما يتضح فيما يلي.

مخطط 14.

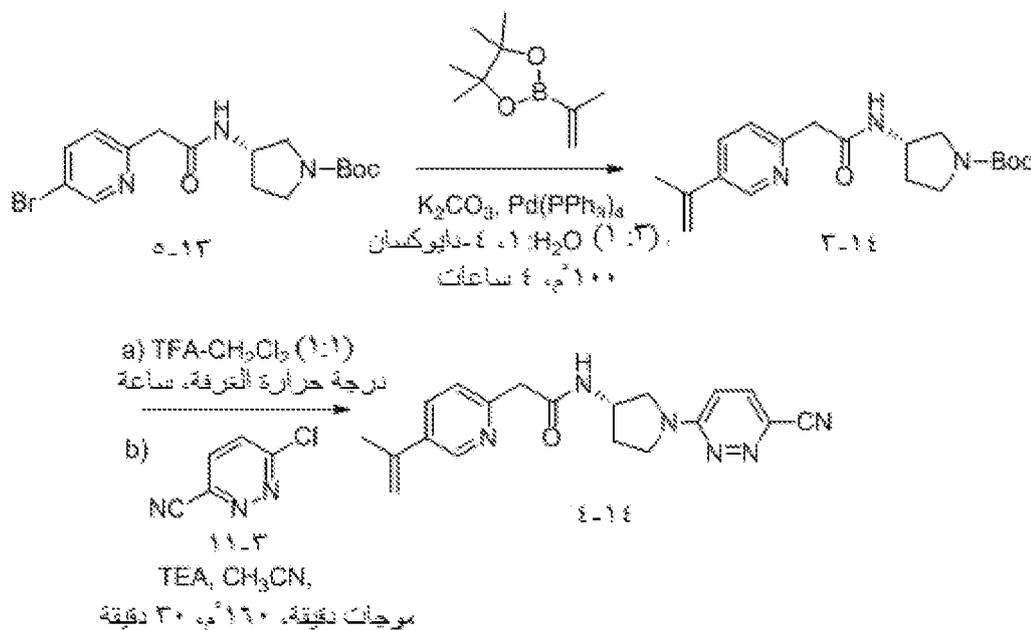


أو 10



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث تكون كل X بصورة مستقلة عبارة عن هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 14ب.



5

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 4-14، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 14ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 3-14 بواسطة تفاعل إقران هاليد أريل ملائم، مثل، 13-5 كما يتضح سابقاً، مع مشتق بورون ملائم، مثل، 4، 4، 5، 5- تتراميثيل-2-(بروب-1-ين-2-يل)-1، 3، 2- داي أوكسابورولان 4,4,5,5-tetramethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة ومشتقات البورون الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، كربونات البوتاسيوم، و محفز ملائم، مثل، تيتراكس(تراي فينيل فوسفين) بالاديوم(0)، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 100 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 4 ساعات. يمكن تحضير مركبات من نوع 4-14 بواسطة تفاعل نزع الحماية، متبوعة بتفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 3-14، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل

10

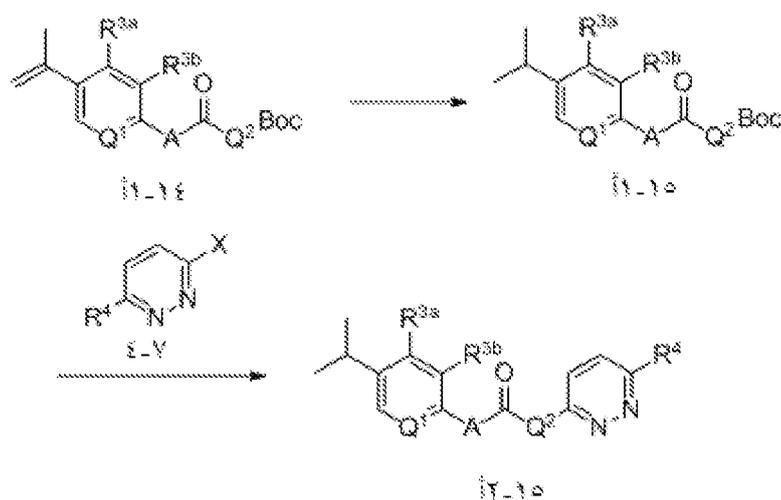
15

في وجود قاعدة ملائمة، مثل، ترائي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 4-7، 13-2، و 14-1)، في التفاعل لتوفير مشتقات ألكيل أريل 6-مستبدلة-بيريدازين مشابهة للصيغة 14-2.

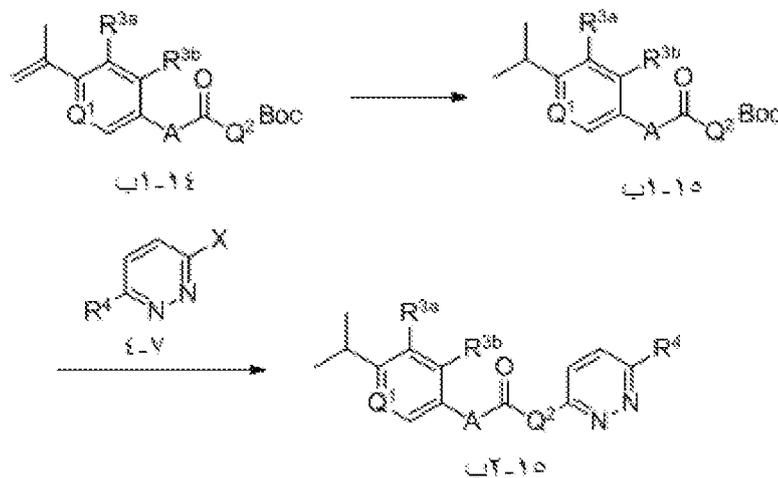
15. طريقة XV

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات ألكيل أريل 6-مستبدلة-بيريدازين-alkylaryl 6-substituted- pyridazine كما يتضح فيما يلي.

10 مخطط 15.

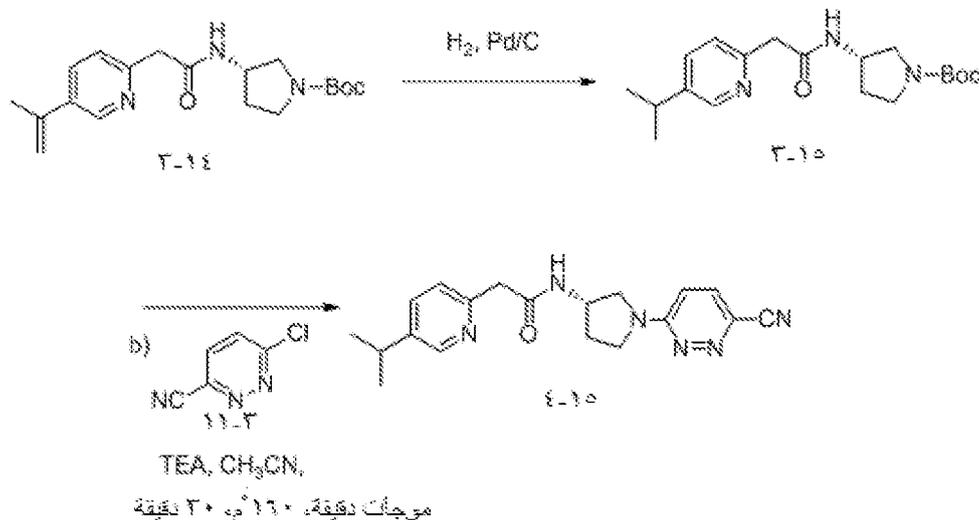


أو



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث تكون كل X بصورة مستقلة عبارة عن هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 15ب.



5

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 4-15، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 15ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 3-15 بواسطة اختزال ألكين ملائم، مثل، 3-14 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء خطوة الاختزال في وجود مصدر هيدروجين ملائم، مثل، غاز هيدروجين، ومحفز ملائم، مثل، بالاديوم على كربون palladium on carbon. يمكن تحضير مركبات من نوع 4-15 بواسطة تفاعل نزع الحماية، متبوعة بتفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 3-15، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 4-7، 1-14، و 1-15)، في التفاعل لتوفير مشتقات ألكيل أريل 6-مستبدلة بيريدازين مشابهة للصيغة 2-15.

16. طريقة XVI

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات N-مستبدلة-5-بيريدازينيل -N-ميثيل كربوكساميد N-substituted-5-pyridazinyl- N-methyl carboxamide كما يتضح فيما يلي:

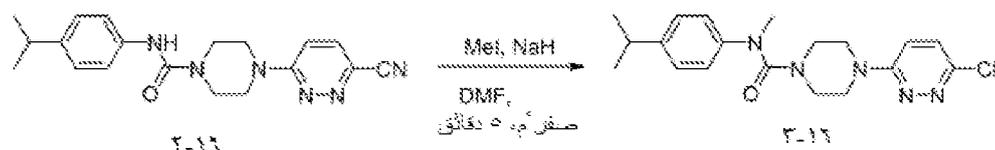
مخطط 16أ.



5

يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث R4 تكون عبارة عن مجموعة هالوجين، CN أو NO2. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 16ب.



10

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 3-16، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط 16ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير المركبات المعالجة ب-N-ميثيل من نوع 3-16 بواسطة تفاعل يوريا ملائمة، مثل، 2-16 كما يتضح سابقاً، مع يودو ميثان iodomethane. يمكن تحضير مركبات اليوريا الملائمة بواسطة الطريقة الموصوفة سابقاً في طريقة VII، ويكون يودو ميثان متوفر تجارياً. يتم إجراء تفاعل المعالجة ب-N-ميثيل N-methylation reaction في وجود مذيب ملائم، مثل،

15

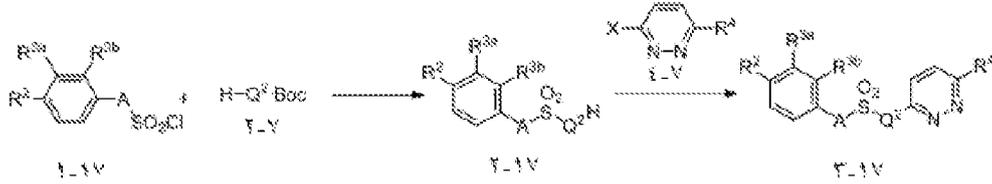
N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-Dimethylformamide (DMF)، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 5 دقائق عند صفر درجة مئوية. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 5-7)، في التفاعل لتوفير مشتقات N-مستبدلة-5-بيريدازينيل-

N-ميثيل كربوكساميد مشابهة للصيغة 1-16. 20

17. طريقة XVII

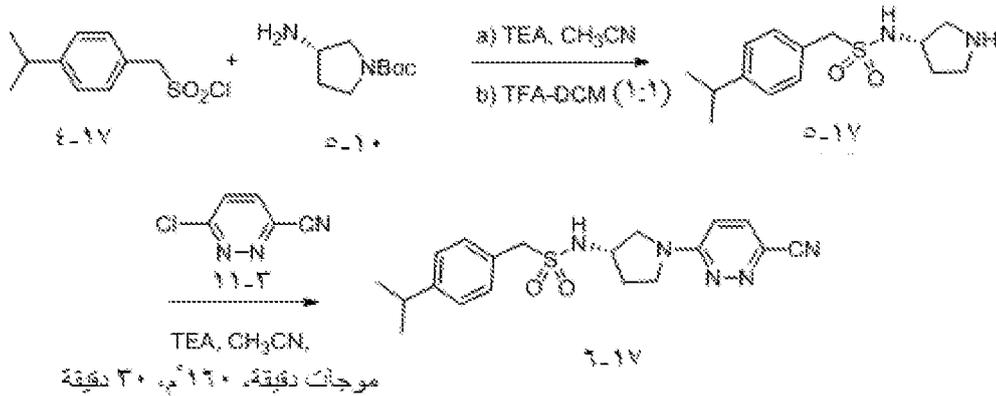
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 1-(6-مستبدلة-بيريدازين-3-يل)-أريل سلفوناميد (6-1) في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 1-(6-مستبدلة-بيريدازين-3-يل)-أريل سلفوناميد (6-1) كما يتضح فيما يلي.

مخطط 17أ.



5 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 17ب.

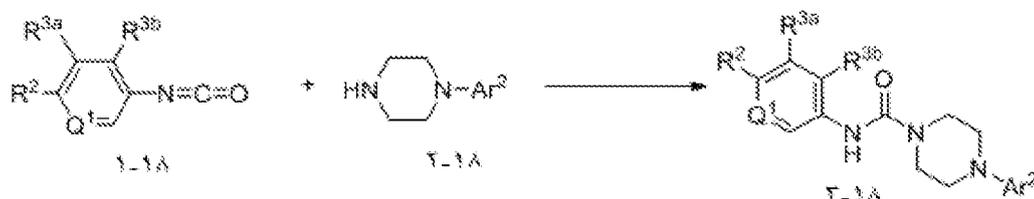


10 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 6-17، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط 17ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 5-17 بواسطة تفاعل إقران كلوريدات سلفونيل ملائمة، مثل، 4-17 كما يتضح سابقاً، مع أمين ملائم، مثل، 5-10 كما يتضح سابقاً. تكون كلوريدات سلفونيل الملائمة والأمينات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تري إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل. يتبع تفاعل الإقران خطوة نزع حماية. يتم إجراء خطوة نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تري فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 6-17 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 5-17، وهاليد أريل ملائم، مثل، 3-11 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم

إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 17-2، 17-3، 17-5، و 17-6)، في التفاعل لتوفير مشتقات 1- (6-مستبدلة- بيريدازين-3-يل)-أريل سلفوناميد مشابهة للصيغة 17-3.

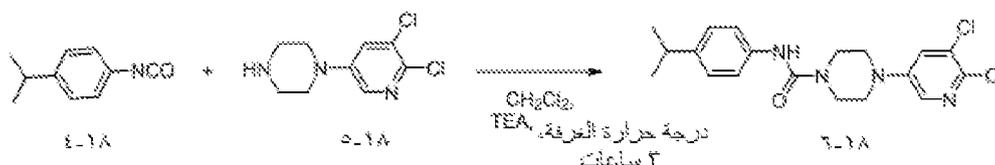
18. طريقة XVIII

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات أريل ببرازين-1- كربوكساميد مستبدلة كما يتضح فيما يلي. مخطط 18أ.



10

يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي. مخطط 18ب.



15 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 18-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 18ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 18-6 بواسطة تفاعل تكوين رابطة يوريا أيزو سيانات ملائم، مثل، 18-4 كما يتضح سابقاً، مع أمين ملائم، مثل، 18-5 كما يتضح سابقاً. تكون أيزو سيانات الملائمة و تكون الأمينات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل. يتم إجراء تفاعل تكوين رابطة يوريا في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تراي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث

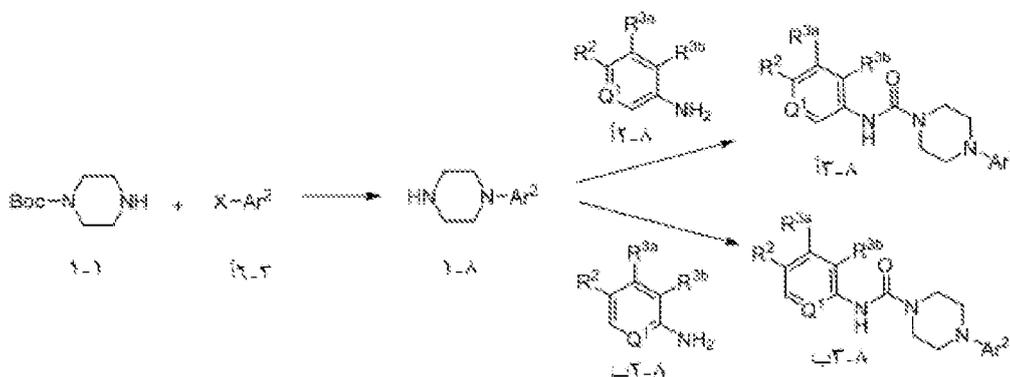
20

يتم استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-18 و 2-18)، في التفاعل لتوفير مشتقات أريل بيرازين-1-كربوكساميد مستبدلة مشابهة للصيغة 3-18.

19. طريقة XIX

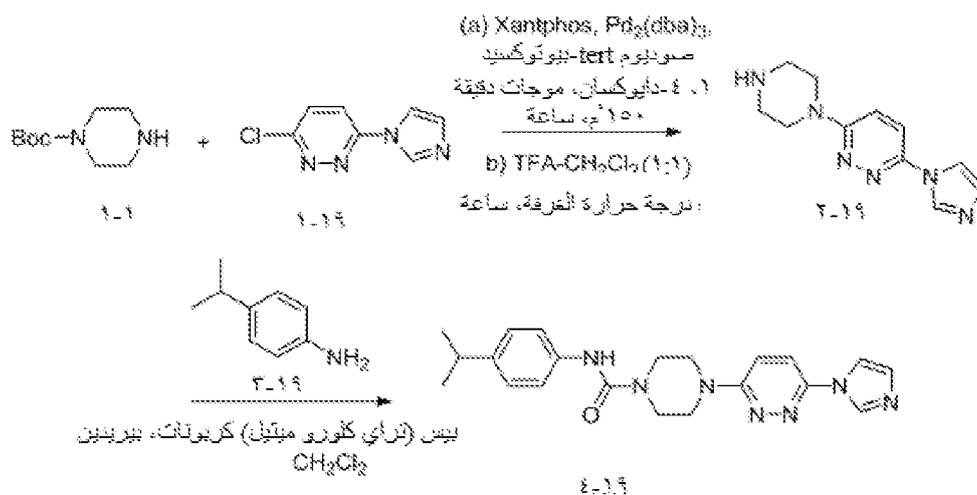
5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-مستبدلة-N-أريل بيرازين-1-كربوكساميد 4-substituted-N-arylpiperazine-1-carboxamide كما يتضح فيما يلي.

مخطط 19أ.

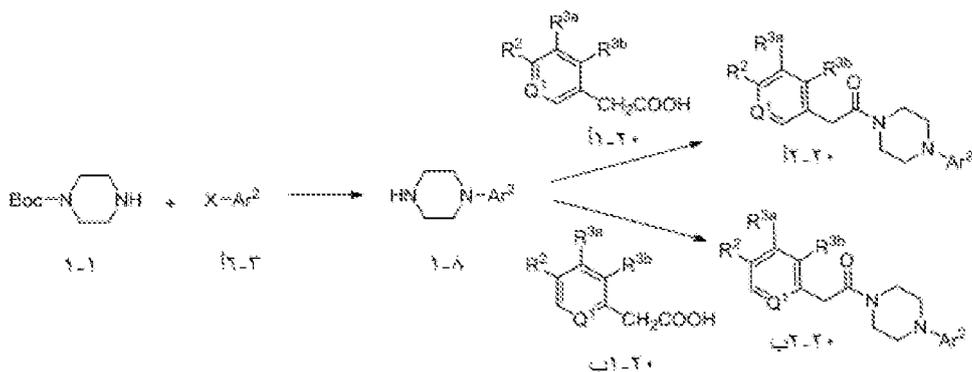


يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث تكون X عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

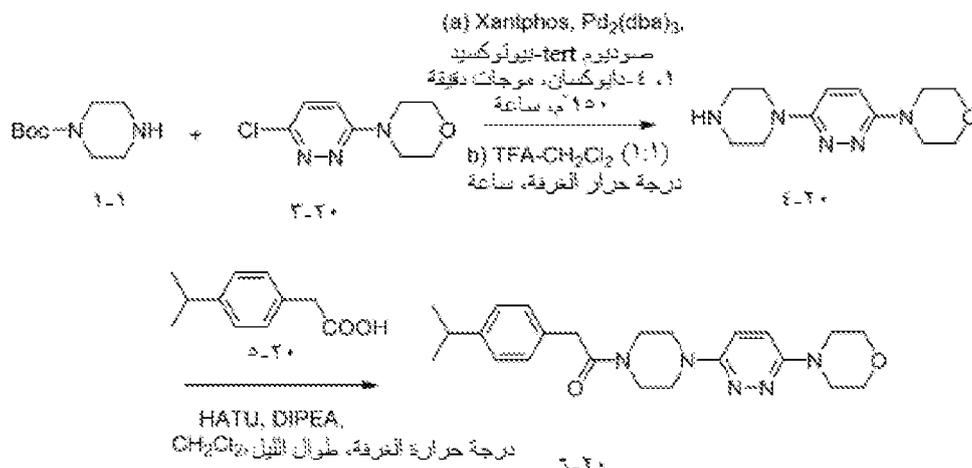
مخطط 19ب.



- في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 19-4، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 19 السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 19-2 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملانم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، باستخدام هاليد أريل ملانم، مثل، 19-1 كما يتضح سابقاً، متبوع بواسطة تفاعل نزع الحماية. تكون الأمينات الملانمة وهاليدات الأريل الملانمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود محفز ملانم، مثل، تريس (داي بنزليدين أسيتون) داي بالاديوم (0) $\text{Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)}$ ، قاعدة ملانمة، مثل، صوديوم تيرت-بيوتوكسيد sodium tert-butoxide، مركب ترابطي ligand ملانم، مثل، Xantphos، و مذيب ملانم، مثل، 1، 4-دايوكسان 1,4-Dioxane، عند درجة حرارة ملانمة، مثل، 150 درجة مئوية، لفترة زمنية ملانمة، مثل، 60 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. يتبع تفاعل المعالجة بالأريل تفاعل نزع حماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملانم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملانم، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملانمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 19-4 بواسطة تفاعل تكوين رابطة يوريا. يتم إجراء تفاعل تكوين رابطة يوريا بين أمين ملانم، مثل، 19-2، و مشتق أيزو سيانات (تم تشكيله في الموضع من الأمين الملانم، مثل، 19-3، ومشتق فوسجين phosgene ملانم، مثل، بيس (تراي كلورو ميثيل) كربونات bis(trichloromethyl carbonate) في وجود قاعدة ملانمة، مثل، بيريدين، و مذيب ملانم، مثل، داي كلورو ميثان. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يتم استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 1-3، 6-8، 1-8، و 2-8)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-مستبدلة-N-أريل بيرازين-1-كربوكساميد 1-3-8. مشابهة للصيغة 3-8. 20. طريقة XX
- في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-مستبدلة-أريل بيرازين-1-كربوكساميد 4-substituted-arylpiperazine-1-carboxamide كما يتضح فيما يلي.
- مخطط 20.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.
مخطط 20ب.



5

في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 20-6، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 20ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 20-4 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 1-1 كما يتضح سابقاً، مع هاليد أريل ملائم، مثل، 20-3 كما يتضح سابقاً، متبوعة بتفاعل نزع الحماية. تكون الأمينات الملائمة وهاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود محفز ملائم، مثل، تريس (داي بنزليدين أسيتون) داي بالاديوم (0)، قاعدة ملائمة، مثل، صوديوم تيرت-بيوتوكسيد، مركب ترابطي ملائم، مثل، Xantphos، و مذيب ملائم، مثل، 1، 4-دايوكسان، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 150 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 60 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تري فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة يمكن تحضير

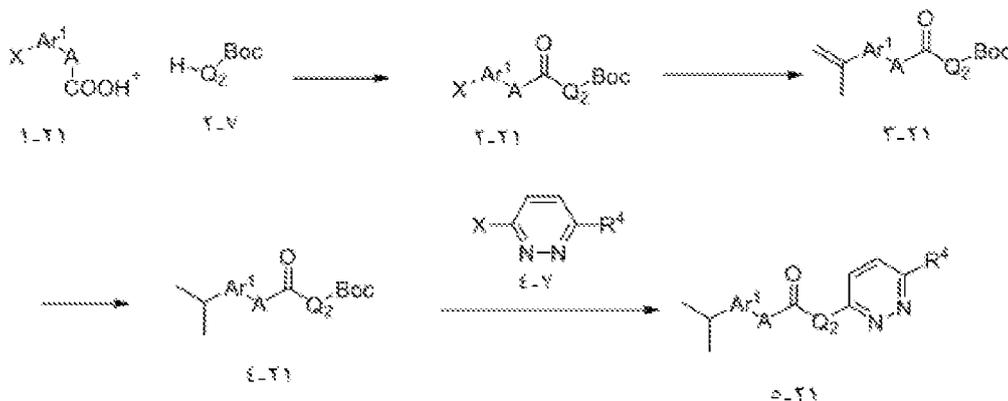
10

15

مركبات من نوع 20-6 بواسطة تفاعل إقران الأمين 20-4 مع حمض كربوكسيلي ملائم، مثل 20-5، كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-1-بيس (داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-1، 3-6، 1-8، و 1-20)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-مستبدلة-أريل بيرازين-1-كربوكساميد مشابهة للصيغة 20-2أ و 20-2ب.

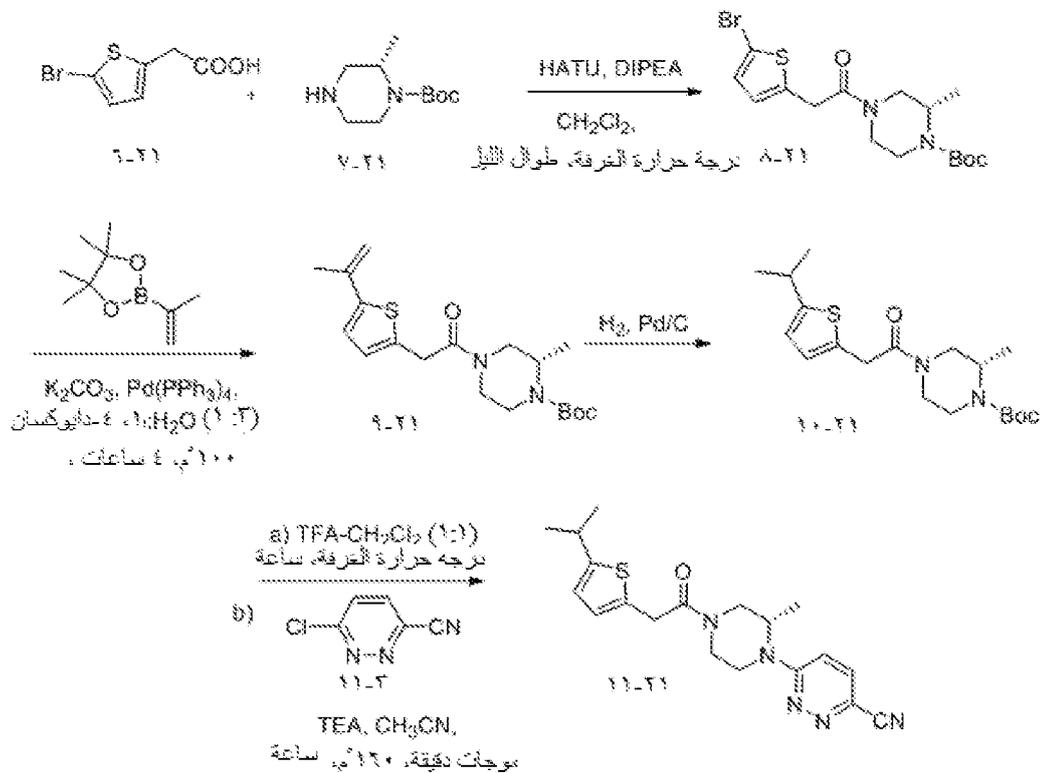
21. طريقة XXI

10 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات أريل بيريدازينيل arylpyridazinyl أو أريل غير متجانسة بيريدازينيل heteroaryl pyridazinyl مستبدلة كما يتضح فيما يلي.
مخطط 21أ.



15 يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصوفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث تكون كل X بصورة مستقلة عبارة عن هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 21ب.



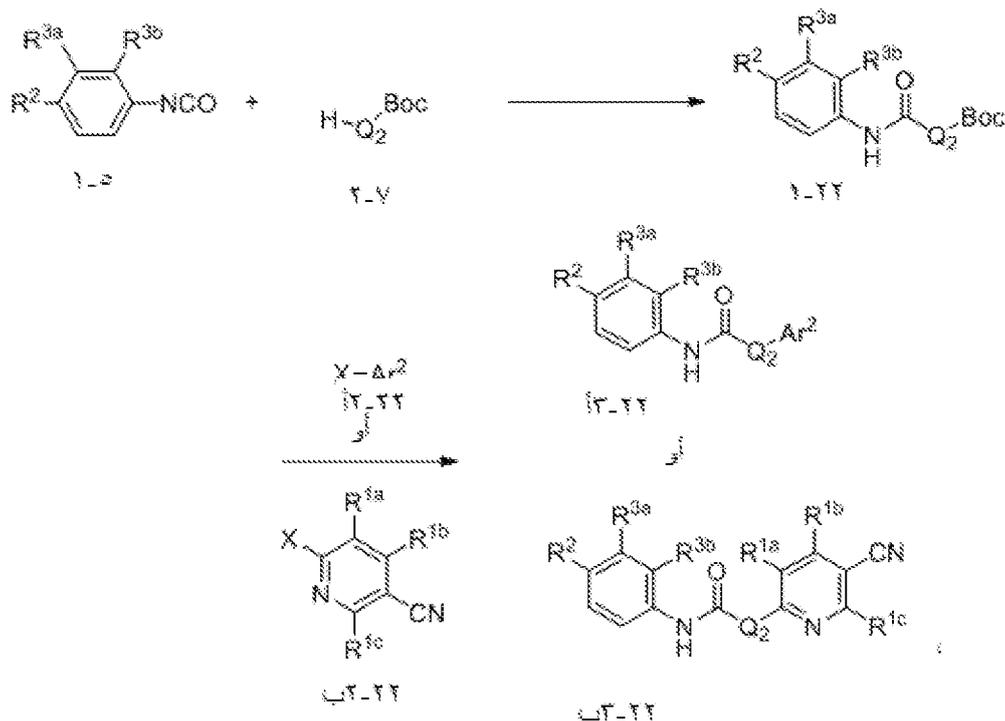
5 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 11-21، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط 21ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 8-21 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 7-21 كما يتضح سابقاً، مع حمض كربوكسيلي ملائم مثل، 6-21 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة والأحماض الكربوكسيلية الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1-1] بيس(داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3-تريازولو[4، 5-b]بيريدينيوم-3-أكسيدهكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان. يمكن تحضير مركبات من نوع 9-21 بواسطة تفاعل إقران هاليد أريل ملائم، مثل، 8-21، و ألكين ملائم، مثل، 4، 4، 5، 5-تتراميثيل-2-(بروب-1-ين-2-يل)-1، 3، 3-داي أوكسابورولان كما يتضح سابقاً. تكون مركبات الألكين الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، كربونات البوتاسيوم، و محفز ملائم، مثل، تيتراكس(تراي فينيل فوسفين) بالاديوم(0)، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 100

درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 4 ساعات، في نظام مذيب ملائم، مثل دايوكسان- ماء (1:3 بالحجم). يمكن تحضير مركبات من نوع 10-21 بواسطة اختزال ألكين ملائم، مثل، 9-21 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء خطوة الاختزال في وجود مصدر هيدروجين ملائم، مثل، غاز هيدروجين، و محفز ملائم، مثل، بالاديوم على كربون. يمكن تحضير مركبات من نوع 11-21 بواسطة نزع الحماية، متبوعة بتفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 10-21 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 11-3 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء خطوة نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض ترائي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، ترائي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 2-7، 4-7، 1-21، 2-21، 3-21، و 4-21)، في التفاعل لتوفير مشتقات أريل بيريدازينيل أو أريل غير متجانسة بيريدازينيل مستبدلة مشابهة للصيغة 5-21 15

22. طريقة XXII

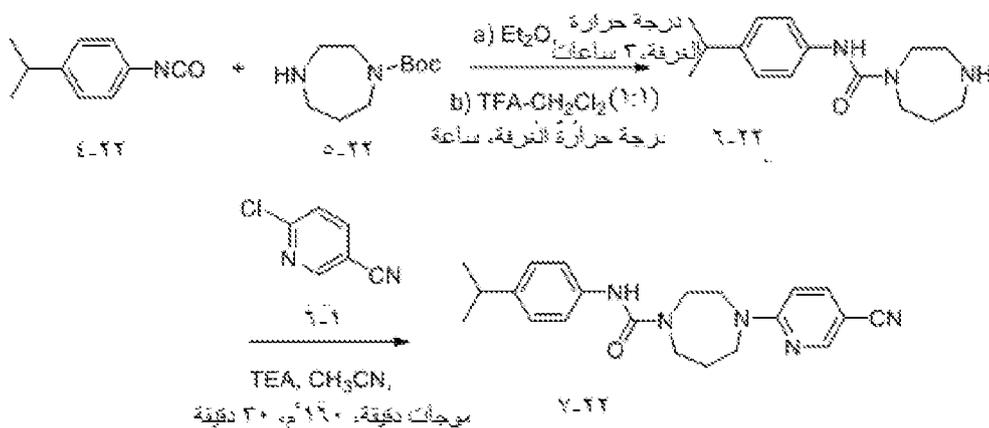
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-أريل-N-فينيل كربوكساميد 4-aryl-N-phenyl carboxamide مستبدلة كما يتضح فيما يلي.

مخطط 22أ.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصفات المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة وحيث X تكون عبارة عن مجموعة هالوجين. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

5 مخطط 22ب.

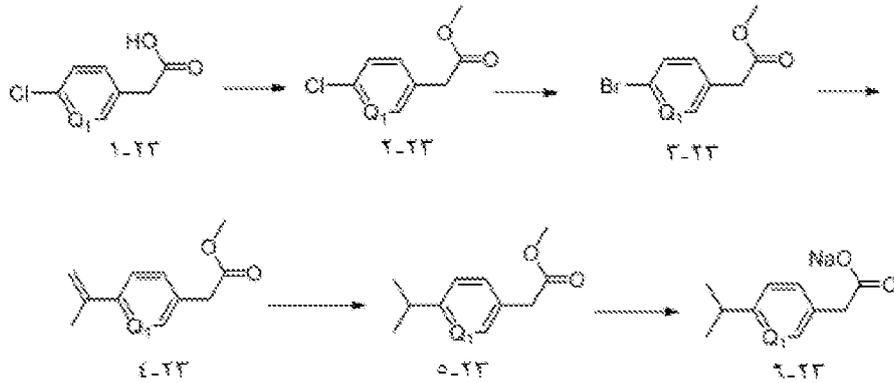


في أحد الجوانب، يمكن تحضير مركبات من نوع 22-7، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 22ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركبات من نوع 22-6 بواسطة تفاعل تكوين رابطة يوريا بين أمين ملائم، مثل، 22-5 كما يتضح سابقاً، وأيزو سيانات ملائم، مثل، 22-4 كما يتضح سابقاً. تكون الأمينات الملائمة وأيزو سيانات الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة

للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل تكوين رابطة يوريا في وجود مذيب ملائم، مثل، داي إيثيل إيثر، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 3 ساعات. يتبع الاستبدال أليف النواة تفاعل نزع الحماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تزاوي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 22-7 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 22-6 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 1-6 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، تزاوي إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، أسيتونيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 160 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 30 دقيقة باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 1-5، 2-7، 2-21 و 2-22 و 2-22)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-أريل-N-فينيل كربوكساميد مشابهة للصيغة 22-3 و 22-3.

23. طريقة XXIII

15 في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات ألكيل أريل 6-مستبدلة-بيريدازين كما يتضح فيما يلي. مخطط 23.



- مثل ساعة. يمكن تحضير مركب من نوع 13-23 بواسطة تفاعل إزاحة الكلوريد بين كلوريد أريل غير متجانس ملائم، مثل، 12-23 و برومو تراي ميثيل سيلان. يتم إجراء تفاعل إزاحة الكلوريد في مذيب ملائم، مثل بروبيونو نيتريل، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 110 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل 20 ساعة. يمكن تحضير مركبات من نوع 14-23 بواسطة تفاعل إقران هاليد أريل ملائم، مثل، 13-23، و ألكين ملائم، مثل، 4، 4، 4، 5، 5، 5- تتراميثيل-2-(بروب-1-ين-2-يل)-1، 3، 2- 5 داي أوكسابورولان كما يتضح سابقاً. تكون مركبات الألكين الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود قاعدة ملائمة، مثل، كربونات البوتاسيوم، و محفز ملائم، مثل، تيتراكس (تراي فينيل فوسفين) بالاديوم(0)، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 150 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعات، في نظام مذيب ملائم، مثل دايوكسان باستخدام أشعة الموجات الدقيقة. يمكن تحضير مركبات من نوع 15-23 بواسطة اختزال ألكين ملائم، مثل، 14-23 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء خطوة الاختزال في وجود مصدر هيدروجين ملائم، مثل، غاز هيدروجين، ومحفز ملائم، مثل، بالاديوم على كربون. يمكن تحضير مركبات من نوع 16-23 بواسطة تفاعل نزع حماية الإستر لإستر ملائم، مثل، 15-23 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل نزع حماية الإستر باستخدام قاعدة ملائمة، مثل هيدروكسيد الصوديوم.
- 15 يمكن تحضير مركبات من نوع 19-23 بواسطة تفاعل المعالجة بالأريل لأمين ملائم، مثل، 23-17 كما يتضح سابقاً، وهاليد أريل ملائم، مثل، 18-23 كما يتضح سابقاً. تكون هاليدات الأريل الملائمة متوفرة تجارياً أو يتم تحضيرها بواسطة طرق معروفة للماهرين في المجال. يتم إجراء تفاعل المعالجة بالأريل في وجود قاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي ميثيل فورماميد، عند درجة حرارة ملائمة، مثل، 150 درجة مئوية، لفترة زمنية ملائمة، مثل، 10 ساعات. 20 يمكن تحضير مركبات من نوع 20-23 بواسطة تفاعل نزع الحماية. يتم إجراء تفاعل نزع الحماية في وجود عامل نزع حماية ملائم، مثل، حمض تراي فلورو أسيتيك، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان، لفترة زمنية ملائمة، مثل، ساعة.
- يمكن تحضير مركبات من نوع 21-23 بواسطة تفاعل إقران لأمين ملائم، مثل، 20-23 كما يتضح سابقاً، مع ملح صوديوم ملائم لحمض كربوكسيلي، مثل، 16-23 كما يتضح سابقاً. يتم إجراء تفاعل الإقران في وجود عامل إقران ملائم، مثل، 1- [بيس (داي ميثيل أمينو) ميثيلين]-1H-1، 2، 3- 25

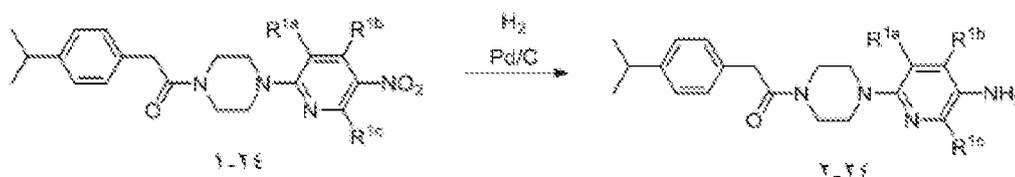
تريازولو[4، 5-b]بيريدينيم-3-أكسيد هكسا فلورو فوسفات، وقاعدة ملائمة، مثل، داي أيزو بروبييل إيثيل أمين، في مذيب ملائم، مثل، داي كلورو ميثان.

كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يمكن استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 2-7، 1-23، 2-23، 3-23، 4-23، 5-23، 6-23، 7-23، 8-23 و 9-23)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-أريل-N-فينيل كربوكساميد مشابهة للصيغة 10-23.

24. طريقة XXIV

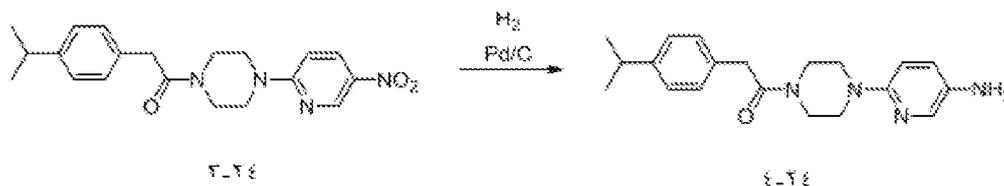
في أحد الجوانب، يمكن تحضير مشتقات 4-مستبدلة-أريل ببرازين-1-كربوكساميد كما يتضح فيما يلي.

10 مخطط 24.



يتم تقديم المركبات في صورة عامة، مع مجموعات الاستبدال كما تمت الملاحظة في وصف المركب في مكان آخر في هذه الوثيقة. يتم توضيح مثال أكثر تحديداً فيما يلي.

مخطط 24 ب.



15

في أحد الجوانب، يتم تحضير مركبات من نوع 4-24، ومركبات مشابهة، وفقاً لمخطط تفاعل 24 ب السابق. بالتالي، يمكن تحضير مركب من نوع 4-24 بواسطة تفاعل اختزال مركب نيترو ملائم، مثل، 3-24 كما يتضح سابقاً يتم اختزال مركب نيترو في وجود مصدر هيدروجين ملائم، مثل، غاز هيدروجين، و محفز ملائم، مثل، بالاديوم على كربون. كما يتضح بواسطة الماهرين في المجال، يوفر التفاعل السابق مثال لطريقة عامة حيث يتم استبدال المركبات المتشابهة في البنية مع مواد التفاعل المحددة السابقة (مركبات مشابهة لمركبات من نوع 3-24)، في التفاعل لتوفير مشتقات 4-مستبدلة-أريل ببرازين-1-كربوكساميد مشابهة للصيغة 4-24.

20

من المتوقع أن تشمل كل طريقة تم الكشف عنها أيضاً على خطوات إضافية، معالجات، و/أو مكونات. من المتوقع حذف أي واحدة أو أكثر من الخطوات، أو المعالجات، و/أو المكونات بشكل اختياري من الاختراع يتضح أنه يمكن استخدام الطريقة التي تم الكشف عنها لتوفير المركبات التي تم الكشف عنها. يتضح أنه يمكن استخدام منتجات الطرق التي تم الكشف عنها في الطرق التي تم الكشف عنها للاستخدام.

5

د تركيبات صيدلية

في أحد الجوانب، يتم الكشف عن تركيبات صيدلية تشتمل على المركب الذي تم الكشف عنه، أو ملح منها مقبول صيدلياً ومادة حاملة مقبولة صيدلياً منه.

في عدة جوانب، يمكن إعطاء مركبات أو تركيبات الاختراع في تركيبات صيدلية، التي تم تشكيلها وفقاً للطريقة المستهدفة للإعطاء. يمكن تشكيل المركبات والتركيبات الموصوفة في هذه الوثيقة بطريقة تقليدية باستخدام واحد أو أكثر من السواغات أو المواد الحاملة المقبولة فسيولوجياً. على سبيل المثال، يمكن تشكيل التركيبة الصيدلية للإعطاء الموضعي أو الجهازى، مثل، الإعطاء بواسطة قطرات أو حقن في الأذن، النفخ (مثل في الأذن)، في الوريد، موضعياً، أو فمويماً.

10

تعتمد طبيعة التركيبات الصيدلية للإعطاء على نمط الإعطاء ويمكن تحديدها بسهولة بواسطة ذوي المهارة العادية في المجال. في عدة جوانب، تكون التركيبة الصيدلية معقدة أو قابلة للتعقيم. يمكن أن تتضمن التركيبات العلاجية المذكورة في الاختراع مواد حاملة أو سواغات، يكون العديد منها معروف للماهرين في المجال. تتضمن السواغات التي يمكن استخدامها محاليل منظمة buffers (على سبيل المثال، محلول منظم بالسيترات citrate buffer، محلول منظم بالفوسفات phosphate buffer،

15

محلول منظم بالأسيتات acetate buffer، و محلول منظم ببياي كربونات bicarbonate buffer)، أحماض أمينية، يوريا، كحولات، حمض أسكوربيك، شحوم فوسفورية phospholipids، بولي ببتيدات polypeptides (على سبيل المثال، ألبومين مصل serum albumin)، حمض إيثيلين داي أمين تترا أسيتيك، كلوريد صوديوم، جسيمات شحمية، مانيتول، سوربيتول، ماء، وجليسرول. يمكن إعطاء الأحماض النووية، بولي ببتيدات، جزيئات صغيرة، ومركبات تعديل أخرى الموضحة في الاختراع

20

بواسطة أي طريقة قياسية للإعطاء. على سبيل المثال، يكون الإعطاء عن طريق الحقن غير المعوي، في الوريد، تحت الجلد، أو فمويماً. يمكن تشكيل مركب معدّل في عدة طرق، وفقاً لطريقة إعطاء مناظرة. على سبيل المثال، يمكن تحضير محاليل سائلة للإعطاء في صورة قطرات في الأذن، للحقن،

25

أو للابتلاع؛ يمكن عمل الهلامات أو المساحيق للابتلاع أو الاستخدام موضعياً. تكون طرق عمل تلك الصيغ معروفة جيداً وتوجد، على سبيل المثال، في Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

5 في عدة جوانب، تشتمل التركيبات الصيدلانية التي تم الكشف عنها على المركبات التي تم الكشف عنها (بما في ذلك ملح (أملاح) مقبولة صيدلياً منها) كمادة فعالة، مادة حاملة مقبولة صيدلياً منه، و، بشكل اختياري، مكونات أو مواد مساعدة علاجية أخرى. تتضمن التركيبات الحالية تلك المناسبة لإعطاء فمويًا، عبر المستقيم، موضعياً، و عن طريق الحقن غير المعوي (بما في ذلك تحت الجلد، في العضل، وفي الوريد)، رغم أن الطريقة المناسبة في أي حالة محددة سوف تعتمد على العائل المحدد، وطبيعة وشدة الحالات التي يتم إعطاء المادة الفعالة لها. يمكن أن توجد التركيبات الصيدلانية بصورة ملائمة في صورة وحدة جرعة وتحضيرها بواسطة أي طرق معروفة جيداً في مجال الصيدلة. 10 في عدة جوانب، يمكن أن تتضمن التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع مادة حاملة مقبولة صيدلياً منها ومركب أو ملح مقبول صيدلياً من مركبات الاختراع. يمكن أيضاً تضمين مركبات الاختراع، أو أملاح مقبولة صيدلياً منها، في تركيبات صيدلانية في توليفة مع واحد أو أكثر من المركبات الفعالة علاجياً الأخرى.

15 يمكن أن تكون المادة الحاملة الصيدلانية المستخدمة عبارة عن، على سبيل المثال، مادة صلبة، سائل، أو غاز. تتضمن أمثلة المواد الحاملة الصلبة لآكتوز، تراب أبيض terra alba، سكرورز، تلك talc، جيلاتين gelatin، أجار agar، بكتين pectin، صمغ عربي acacia، ستيارات مجنسيوم magnesium، وحمض ستياريك stearic acid. تكون أمثلة المواد الحاملة السائلة liquid carriers عبارة عن شراب السكر، زيت الفول السوداني peanut oil، زيت الزيتون olive oil، والماء. تتضمن أمثلة 20 المواد الحاملة الغازية gaseous carriers ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide ونيروجين.

في تحضير تركيبات صورة الجرعة الفموية، يمكن استخدام أي أوساط صيدلانية ملائمة. على سبيل المثال، يمكن استخدام ماء، جليكولات glycols، زيوت oils، كحولات، عوامل إكساب نكهة flavoring agents، مواد حافظة، عوامل إكساب لون coloring agents وما شابه ذلك لتشكيل مستحضرات سائلة فموية مثل معلقات، أكاسير elixirs ومحاليل؛ بينما يمكن استخدام مواد حاملة 25 مثل أنواع النشا starches، السكريات، سيلولوز دقيق البلورات microcrystalline cellulose، مواد مخففة، عوامل تحبب granulating agents، مزلقات lubricants، عوامل ربط binders، عوامل تفتت

disintegrating agents، وما شابه ذلك لتشكيل مستحضرات صلبة فموية مثل مساحيق، كبسولات وأقراص. بسبب سهولة الإعطاء، تكون الأقراص والكبسولات هي وحدات الجرعة الفموية المفضلة حيث يتم استخدام المواد الحاملة الصيدلانية الصلبة بشكل اختياري، يمكن تغليف الأقراص بواسطة تقنيات قياسية مائية أو غير مائية

5 يمكن تحضير قرص يتضمن تركيبة الاختراع بواسطة الانضغاط أو القولية، بشكل اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من المواد الإضافية أو المواد المساعدة. يمكن تحضير الأقراص المضغوطة بواسطة الانضغاط، في ماكينة مناسبة، للمادة الفعالة في صورة حرة التدفق مثل مسحوق أو حبيبات، بشكل اختياري مزجها مع مادة رابط، مادة مزلفة، مادة مخففة خاملة، عامل نشط السطح أو عامل تشتيت. يمكن عمل الأقراص المقولبة بواسطة القولية في ماكينة مناسبة، لخليط من المركب المسحوق المرطب بمادة مخففة سائلة خاملة. 10

تشتمل التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي على مركب الاختراع (أو أملاح مقبولة صيدلياً منها) كمادة فعالة، مادة حاملة مقبولة صيدلياً منه، وبشكل اختياري واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية أو المواد المساعدة. تتضمن التركيبات الحالية تركيبات مناسبة للإعطاء الفموي، عبر المستقيم، موضعياً، و عن طريق الحقن غير المعوي (بما في ذلك تحت الجلد، في العضل، وفي الوريد)، رغم أن الطريقة المناسبة سوف تعتمد في أي حالة على العائل المحدد، وطبيعة وشدة الحالات التي يتم إعطاء المادة الفعالة لها. يمكن أن توجد التركيبات الصيدلانية بصورة ملائمة في صورة وحدة جرعة وتحضيرها بواسطة أي طرق معروفة جيداً في مجال الصيدلة. 15

يمكن تحضير التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي المناسبة للإعطاء عن طريق الحقن غير المعوي في صورة محاليل أو معلقات من المركبات الفعالة في الماء. يمكن تضمين مادة خافضة لتوتر السطح مناسبة مثل، على سبيل المثال، هيدروكسي بروبيل سيلولوز hydroxypropylcellulose. 20 يمكن أيضاً تحضير مشتتات في جليسرول، بولي إيثيلين جليكولات سائلة، وخليط منها في زيوت. كذلك، يمكن تضمين مادة حافظة لمنع النمو الضار للكائنات الحية الدقيقة.

تتضمن التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي المناسبة للاستخدام حقناً محاليل مائية أو مشتتات معقمة. علاوة على ذلك، يمكن أن تكون التركيبات في صورة مساحيق معقمة للتحضير الفوري للمحاليل أو المشتتات المعقمة القابلة للحقن المذكور. في جميع الحالات، يجب أن تكون الصورة القابلة للحقن النهائية معقمة وتكون بصورة نافعة عبارة عن مائع لسهولة الإعطاء عبر سرنجة. يجب 25

أن تكون التركيبات الصيدلانية ثابتة في ظروف التصنيع والتخزين؛ بالتالي، يجب حفظها بصورة مفضلة ضد التلوث بفعل الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا والفطريات. يمكن أن تكون المادة الحاملة عبارة عن وسط مذيب أو مشتت يتضمن، على سبيل المثال، ماء، إيثانول، كحول عديد الهيدروكسيل (مثل، جليسرول، بروبيلين جليكول و بولي إيثيلين جليكول سائل)، زيوت نباتية، وخليط مناسبة منها.

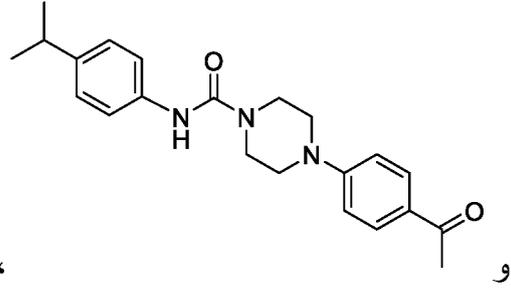
5 يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي في صورة مناسبة للاستخدام الموضوعي مثل، على سبيل المثال، أيروسول، كريم، مرهم، لوشن، مسحوق تعفير، غسولات الفم، غرغرة، وما شابه ذلك. كذلك، يمكن أن تكون التركيبة في صورة مناسبة للاستخدام في الأجهزة عبر الأدمة. يمكن تحضير تلك الصيغ، باستخدام مركب الاختراع، أو أملاح مقبولة صيدلياً منها، من خلال طرق المعالجة التقليدية. كمثال، يتم تحضير كريم أو مرهم بواسطة مزج مادة ألفة للماء وماء، معاً مع حوالي 5% بالوزن إلى حوالي 10% بالوزن من المركب، لإنتاج كريم أو مرهم له التماسك المطلوب. 10

يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع في صورة مناسبة للأعطاء عبر المستقيم حيث تكون المادة الحاملة صلبة. من المفضل أن يُشكل الخليط وحدة جرعة من التحاميل. تتضمن المواد الحاملة المناسبة زبدة كاكاو و المواد الأخرى المستخدمة عادةً في المجال. يمكن تشكيل التحاميل بصورة ملائمة في البداية بواسطة مزج التركيبة مع المادة الحاملة (المواد الحاملة) المصهورة أو اللينة متبوعة بالتبريد والتشكيل في قوالب. 15

بالإضافة إلى المكونات الحاملة المذكورة سابقاً، يمكن أن تتضمن الصيغ الصيدلانية الموصوفة سابقاً، كما هو ملائم، واحدة أو أكثر من المواد الحاملة الإضافية مثل مواد مخففة، محاليل منظمة، عوامل إكساب نكهة، عوامل ربط، عوامل نشطة السطح، عوامل تغليظ، مزقات، مواد حافظة (بما في ذلك مضادات أكسدة) وما شابه ذلك. علاوة على ذلك، يمكن تضمين المواد المساعدة الأخرى لجعل الصيغة متساوية التوتر مع دم المتلقي المستهدف. يمكن أيضاً تحضير تركيبات تتضمن مركب الاختراع، و/أو أملاح مقبولة صيدلياً منها، في صورة ناتج تركيز مسحوق أو سائل. 20

في جانب آخر، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة دوائياً. في جانب آخر أيضاً، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة وقائية.

في جانب آخر، يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية إلى كائن ثديي. في جانب آخر أيضاً، يكون الكائن الثديي عبارة عن إنسان. في جانب آخر أيضاً، يكون الإنسان مريض. 25



أو ملح منها مقبول صيدلياً.

- 5 في عدة جوانب، يمكن استخدام المركبات التي تم الكشف عنها في توليفة مع واحد أو أكثر من العقاقير الأخرى في معالجة، الوقاية، التحكم، تحسين، أو تقليل خطورة الاضطرابات المرتبطة بنشاط بانتوثينات كيناز التي تكون فيها المركبات أو العقاقير الأخرى التي تم الكشف عنها نافعة، حيث تكون توليفة من العقاقير معاً آمنة وأكثر فاعلية من أي عقار بمفرده. يمكن إعطاء العقار (العقاقير) الأخرى المذكورة، بواسطة طريقة وبكمية مستخدمة عادةً منها، بالتزامن أو على التوالي مع مركب الاختراع الحالي. عند استخدام مركب الاختراع الحالي بالتزامن مع واحد أو أكثر من العقاقير الأخرى، تكون التركيبة الصيدلية في صورة وحدة جرعة تتضمن العقاقير الأخرى المذكورة ومركب تم الكشف عنه مفضلة. مع ذلك، يمكن أن يتضمن العلاج المشترك أيضاً علاجات حيث يتم إعطاء مركب تم الكشف عنه وواحد أو أكثر من العقاقير الأخرى في جداول متراكبة مختلفة. من المتوقع أيضاً أنه عند الاستخدام في توليفة مع واحد أو أكثر من المواد الفعالة الأخرى، يمكن استخدام المركبات التي تم الكشف عنها والمكونات الفعالة الأخرى بجرعات منخفضة عن استخدام كل منها بمفرده. بالتالي، تتضمن التركيبات الصيدلية تلك التي تتضمن واحد أو أكثر من المكونات الفعالة الأخرى، بالإضافة إلى مركب الاختراع الحالي.
- 15 في جانب آخر، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب انخفاض في نشاط بانتوثينات كيناز.
- في جانب آخر، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 15 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 10 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 5 ميكرو مولار.

- في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 1 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 0.5 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 0.1 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 0.05 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 0.01 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.001 ميكرو مولار إلى حوالي 0.005 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.005 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.01 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.05 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.1 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 0.5 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 1 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 5 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 10 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار. في جانب آخر أيضاً، يظهر المركب تثبيط نشاط بانتوثينات كيناز بقيمة IC_{50} تتراوح من حوالي 15 ميكرو مولار إلى حوالي 25 ميكرو مولار.
- في جانب آخر، يكون الخاضع كائن ثديي. في جانب آخر أيضاً، يكون الكائن الثديي إنسان.
- في جانب آخر، يتم تشخيص حاجة الخاضع لمعالجة الاضطراب قبل خطوة الإعطاء. في جانب آخر أيضاً، يكون الخاضع عرضة لخطر تطوير اضطراب قبل خطوة الإعطاء.

في جانب آخر، تشتمل الطريقة أيضاً على تحديد أن الخاضع يكون عرضة لخطورة تطوير الاضطراب قبل خطوة الإعطاء.

و طرق تنظيم نشاط بانتوثينات كيناز في خلية واحدة على الأقل

في أحد الجوانب، يتم الكشف عن طرق تنظيم نشاط بانتوثينات كيناز في خلية واحدة على الأقل،

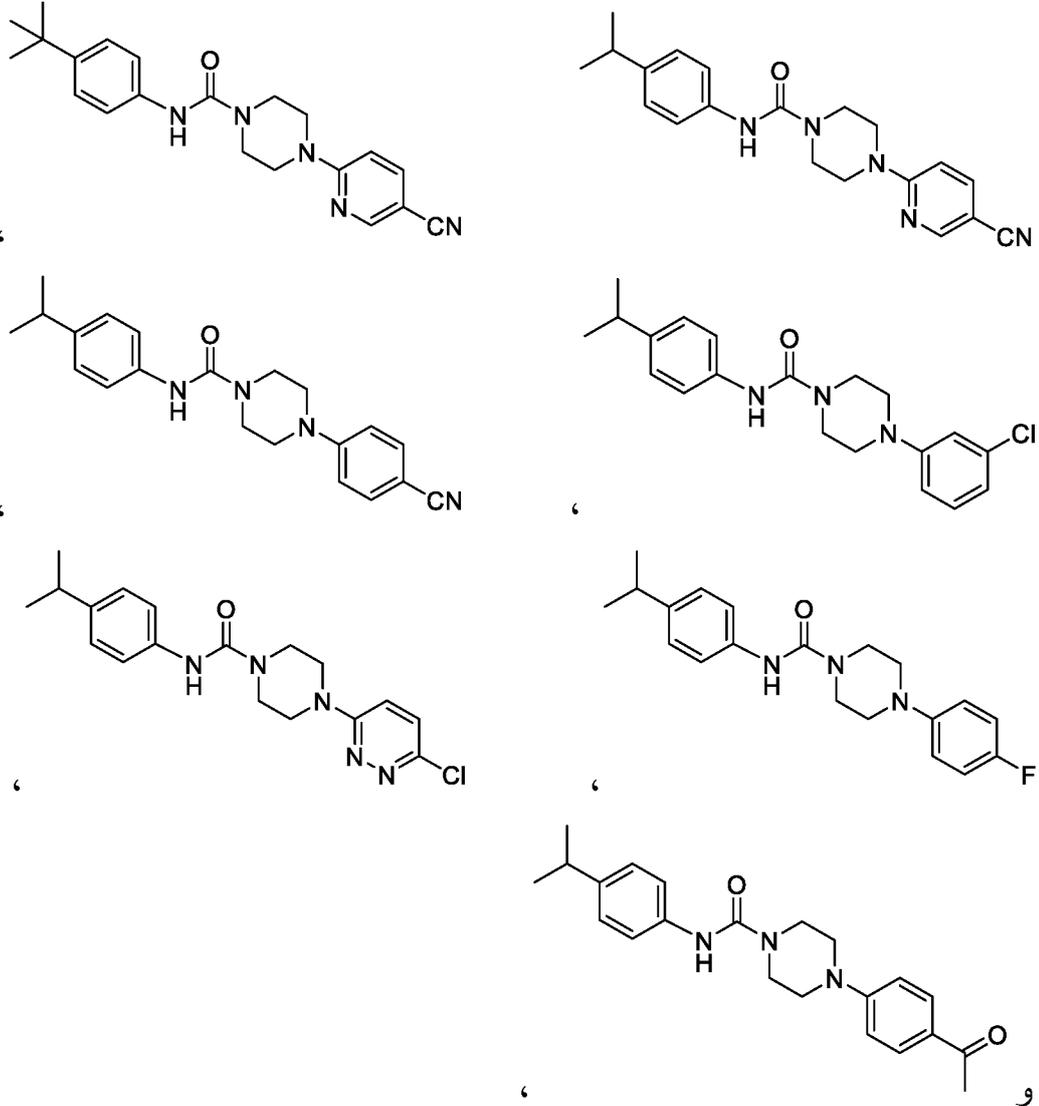
تشتمل الطريقة على خطوة تلامس خلية واحدة على الأقل مع الكمية الفعالة من مركب تم الكشف 5

عنه واحد على الأقل، أو ملح منها مقبول صيدلياً. في جانب آخر، يكون التنظيم عبارة عن تثبيط.

في أحد الجوانب، يتم الكشف عن طرق تنظيم نشاط بانتوثينات كيناز في خلية واحدة على الأقل،

تشتمل الطريقة على خطوة تلامس خلية واحدة على الأقل مع الكمية الفعالة من مركب واحد على

الأقل له البنية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



أو ملح منها مقبول صيدلياً. 10

في جانب آخر، تكون الخلية ثديية. في جانب آخر أيضاً، تكون الخلية بشرية. في جانب آخر أيضاً، يتم عزل الخلية من كائن ثديي قبل خطوة التلامس.

في جانب آخر، يتم التلامس من خلال الإعطاء إلى كائن ثديي.

ز طرق استخدام التركيبات

- 5 يتم توفير طرق استخدام تركيبية أو دواء تم الكشف عنه. في أحد الجوانب، تتعلق طريقة الاستخدام بمعالجة الاضطراب. في جانب آخر، يمكن استخدام المركبات التي تم الكشف عنها كعوامل مفردة أو في توليفة مع واحد أو أكثر من العقاقير الأخرى في المعالجة، الوقاية، التحكم، تحسين، أو تقليل خطورة الأمراض، الاضطرابات، الحالات المذكورة سابقاً التي يكون فيها المركب أو العقاقير الأخرى نافعة، حيث تكون توليفة من العقاقير معاً آمنة أو أكثر فاعلية من أي عقار بمفرده. يمكن إعطاء العقار (العقاقير) الأخرى بواسطة طريقة وبأى كمية مستخدمة عادةً منه، بالتزامن أو على التوالي مع مركب تم الكشف عنه. عند استخدام المركب الذي تم الكشف عنه بالتزامن مع واحد أو أكثر من العقاقير الأخرى، تكون التركيبة الصيدلانية في صورة وحدة جرعة التي تتضمن تلك العقاقير و المركب الذي تم الكشف عنه مفضلة. مع ذلك، يمكن أيضاً إعطاء العلاج المشترك في جداول متداخلة. من المتوقع أن تكون توليفة من واحد أو أكثر من المكونات الفعالة و مركب تم الكشف عنه أكثر فاعلية من أي عامل مفرد.

15 يمكن أيضاً أن تشمل التركيبات الصيدلانية و طرق الاختراع الحالي على مركبات فعالة علاجياً أخرى كما تمت الملاحظة في هذه الوثيقة والتي يتم استخدامها عادةً في معالجة الحالات المرضية المذكورة سابقاً.

1. تصنيع دواء

- 20 في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بطريقة لتصنيع دواء لمعالجة الاضطراب المرتبط باختلال وظيفة بانتوثينات كيناز في كائن ثديي، تشتمل الطريقة على دمج كمية فعالة دوائياً من مركب تم الكشف عنه أو منتج لطريقة تم الكشف عنها مع مادة حاملة مقبولة صيدلياً منه أو مادة مخففة.

وفقاً لتلك الاستخدامات، تتضمن الطريقة الحالية الإعطاء إلى كائن حي، على وجه التحديد كائن

ثديي، و بشكل أكثر تحديداً إنسان، كمية فعالة دوائياً من المركب فعالة لتنشيط البروتين وعلى وجه

- 25 الخصوص بانتوثينات كيناز. يجب أن تكون الجرعة المعطاه إلى الكائن الحي، على وجه التحديد

الإنسان، في سياق الاختراع الحالي كافية لتحقيق استجابة علاجية في الكائن الحي في إطار زمني

مقبول. سوف يدرك الماهرون في المجال أن الجرعة سوف تعتمد على مجموعة من العوامل بما في ذلك حالة الكائن الحي، وزن جسم الكائن الحي، وشدة وحالة الاضطراب.

بالتالي، في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بتصنيع دواء يشتمل على دمج مركب تم الكشف عنه أو منتج للطريقة التي تم الكشف عنها للتخصير، أو ملح مقبول صيدلياً، أو ذوابة، أو صورة متعددة الشكل منه، مع مادة حاملة مقبولة صيدلياً منه أو مادة مخففة.

5

2. استخدام المركبات والتركيبات

يتم أيضاً توفير استخدامات المركبات والتركيبات التي تم الكشف عنها. بالتالي، في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع باستخدامات منظمات بانتوثينات كيناز.

في جانب آخر، يتعلق الاختراع باستخدام مركب تم الكشف عنه أو منتج للطريقة التي تم الكشف عنها في تصنيع دواء لمعالجة الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز و مستويات A للإنزيم المشترك ذي الصلة مثل، على سبيل المثال، التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز ومرض السكر.

10

في جانب آخر، يتعلق الاستخدام بعملية تحضير التركيبة الصيدلانية التي تشتمل على كمية فعالة دوائياً من مركب تم الكشف عنه أو منتج للطريقة التي تم الكشف عنها، ومادة حاملة مقبولة صيدلياً منه، للاستخدام كدواء.

15

في جانب آخر، يتعلق الاستخدام بعملية لتحضير التركيبة الصيدلانية التي تشتمل على كمية فعالة دوائياً من مركب تم الكشف عنه أو منتج للطريقة التي تم الكشف عنها، حيث يتم مزج مادة حاملة مقبولة صيدلياً منه بشدة مع كمية فعالة دوائياً من مركب تم الكشف عنه أو منتج للطريقة التي تم الكشف عنها.

في عدة جوانب، يتعلق الاستخدام بمعالجة التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز في كائن حي فقاري. في جانب آخر، يتعلق الاستخدام بمعالجة التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز في خاضع بشري.

20

في جانب آخر، يكون الاستخدام عبارة عن معالجة مرض السكر. في جانب آخر أيضاً، يكون مرض السكر عبارة عن مرض سكر من نوع II.

يتضح أنه يمكن استخدام الاستخدامات التي تم الكشف عنها بالاشتراك مع المركبات التي تم الكشف عنها، والطرق، والتركيبات، والأطعم. في جانب آخر، يتعلق الاختراع باستخدام مركب تم الكشف عنه أو تركيبة دواء لمعالجة الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز في كائن ثديي.

5 في جانب آخر، يتعلق الاختراع باستخدام مركب تم الكشف عنه أو تركيبة في تصنيع دواء لمعالجة الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز تم اختياره من التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز ومرض السكر.

3. الأظم

10 في أحد الجوانب، يتم الكشف عن الأظم التي تشتمل على المركب الذي تم الكشف عنه وواحد أو أكثر من: (أ) عامل واحد على الأقل معروف بمعالجة التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز؛ (ب) عامل واحد على الأقل معروف بمعالجة مرض السكر؛ (ج) تعليمات لمعالجة التنكس العصبي المرتبط ببانتوثينات كيناز؛ و (د) تعليمات لمعالجة مرض السكر، متلازمة الأيض، و/ أو التأثيرات الجانبية للتقدم في العمر.

في عدة جوانب، يمكن توفير العوامل والتركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة في طاقم. يمكن أن يتضمن الطاقم توليفات من العوامل والتركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة.

15 في عدة جوانب، تكون المعلومات في صورة وصف، تعليمات، تسويق أو مادة أخرى تتعلق بالطرق الموصوفة في هذه الوثيقة و/أو تتعلق باستخدام العوامل للطريقة الموصوفة في هذه الوثيقة. على سبيل المثال، يمكن أن تتعلق المعلومات باستخدام العوامل الواردة في هذه الوثيقة لمعالجة خاضع يعاني، أو عرضة لخطورة تطوير اضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز. يمكن أن تتضمن الأظم أيضاً معدات لإعطاء العوامل المذكورة في هذا الاختراع إلى خلية (في مزرعة أو في كائن حي) و/أو لإعطاء الخلية إلى مريض.

20 في عدة جوانب، يمكن أن تتضمن المعلومات تعليمات لإعطاء التركيبة الصيدلانية و/أو خلية (خلايا) بطريقة مناسبة لمعالجة إنسان، مثل، في جرعة مناسبة، صورة جرعة، أو نمط إعطاء (مثل، جرعة، صورة جرعة، أو نمط الإعطاء الموصوفة في هذه الوثيقة). في جانب آخر، يمكن أن تتضمن المعلومات تعليمات لإعطاء التركيبة الصيدلانية إلى خاضع مناسب، مثل، إنسان يعاني من، أو عرضة لخطورة تطوير، اضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز.

25

في عدة جوانب، يمكن أن تتضمن تركيبة الطاقم مكونات أخرى، مثل مذيب أو محلول منظم، عامل تثبيت، مادة حافظة، معطر أو مكون تجميلي آخر. في تلك الجوانب، يمكن أن يتضمن الطاقم تعليمات لمزج العامل والمكونات الأخرى، أو لاستخدام واحد أو أكثر من المركبات معاً مع المكونات الأخرى.

5 في جانب آخر، يتم تشكيل المركب وعامل واحد على الأقل معروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز بصورة مشتركة. في جانب آخر أيضاً، تتم تعبئة المركب والعامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز بصورة مشتركة. في جانب آخر، يتم تشكيل المركب والعامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة مرض السكر بصورة مشتركة. في جانب آخر أيضاً، يتم تغليف المركب والعامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة مرض السكر معاً.

10 في جانب آخر، يتم اختيار العامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز من باكوفين baclofen، تراي هكسي فينيديل trihexyphenidyl، سم البوتولينوم botulinum toxin، وعامل خلاصي من الحديد iron chelating agent. في جانب آخر أيضاً، يكون العامل الخلاصي من الهيد عبارة عن ديفيريبرون deferriprone.

15 في جانب آخر، يشتمل الطاقم أيضاً على مجموعة من صور الجرعة، تشتمل المجموعة على واحد أو أكثر من الجرعات؛ حيث تشتمل كل جرعة على الكمية الفعالة من المركب والعامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز. في جانب آخر أيضاً، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة دوائياً. في جانب آخر أيضاً، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة وقائية. في جانب آخر أيضاً، تتم تعبئة كل جرعة من المركب وعامل واحد على الأقل معروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز معاً. في جانب آخر أيضاً، يتم تشكيل كل جرعة من المركب والعامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة التتسكس العصبي المرتبط ببيانتوثينات كيناز بصورة مشتركة.

20 في جانب آخر، يتم اختيار العامل الواحد على الأقل المعروف بمعالجة مرض السكر من إنسولين، ألبجلوتيد albiglutide، إكسيناتيد exenatide، ليراجلوتيد liraglutide، براملينيتيد pramlintide، دولاجلوتيد dulaglutide، أكاربوز acarbose، ألوجليببتين alogliptin، بروموكريبتين ميسيلات bromocriptine mesylate، كاناجليفلوزين canagliflozin، كلوربروباميد chlorpropamide،

كوليسيفلام colesevelam، داباجليفلوزين dapagliflozin، إيمباجليفلوزين empagliflozin، جليمبيريد glimepiride، جليبيزيد glipizide، جليبيريد glyburide، ليناجليبتين linagliptin، ميتفورمين metformin، ميغلitol، ناتيجلينيد nateglinide، بيوجليتازون pioglitazone، ريباجلينيد repaglinide، روسيجليتازون rosiglitazone، ساكساجليبتين saxagliptin، وسيتاجليبتين sitagliptin 5

في جانب آخر، يشتمل الطاقم أيضاً على مجموعة من صور الجرعة، تشتمل المجموعة على واحد أو أكثر من الجرعات؛ حيث تشتمل كل جرعة على الكمية الفعالة من المركب وعامل واحد على الأقل معروف بمعالجة مرض السكر. في جانب آخر أيضاً، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة دوائياً. في جانب آخر أيضاً، تكون الكمية الفعالة عبارة عن كمية فعالة وقائية. في جانب آخر أيضاً، تتم تعبئة كل جرعة من المركب وعامل واحد على الأقل معروف بمعالجة مرض السكر معاً. في جانب آخر أيضاً، يتم تشكيل كل جرعة من المركب وعامل واحد على الأقل معروف بمعالجة مرض السكر معاً. 10

4. خاضعين

في عدة جوانب، يكون الخاضع للطرق التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة عبارة عن كائن فقاري، مثل، كائن ثديي. بالتالي، يمكن أن يكون الخاضع للطرق التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة عبارة عن إنسان، كائن رئيسي غير بشري، خيل، خنزير، أرنب، كلب، خراف، ماعز، أبقار، قطة، خنزير غيني أو قارض. لا يشير التعبير إلى عمر أو جنس محدد. بالتالي، تتم تغطية الخاضعين من البالغين وحديثي الولادة، وكذلك الأجنة، من الإناث أو الذكور، . يشير مريض إلى خاضع مصاب بمرض أو اضطراب. يتضمن التعبير "مريض" خاضعين من البشر والحيوانات. 15

في بعض جوانب الطرق التي تم الكشف عنها، تم تشخيص حاجة الخاضع للمعالجة قبل خطوة الإعطاء. في بعض جوانب الطريقة التي تم الكشف عنها، تم تشخيص إصابة الخاضع باضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز قبل خطوة الإعطاء. في بعض جوانب الطرق التي تم الكشف عنها، يتم تشخيص حاجة الخاضع للمعالجة قبل خطوة الإعطاء. في أحد الجوانب، يمكن معالجة الخاضع وقائياً باستخدام مركب أو تركيبة التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة، كما تم الذكر في مكان آخر في هذه الوثيقة. 20 25

أ-الجرعة

يمكن تحديد السمية Toxicity والكفاءة العلاجية therapeutic efficacy للعوامل والتركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذه الوثيقة بواسطة الإجراءات الصيدلانية القياسية، باستخدام أي من خلايا في مزرعة أو حيوانات التجارب لتحديد LD₅₀ (جرعة الإماتة لـ 50% من المجموعة) و ED₅₀ (الجرعة الفعالة علاجياً في 50% من المجموعة). تكون نسبة الجرعة بين تأثيرات السمية والعلاجية عبارة عن المعامل العلاجي therapeutic index ويمكن تقييمه كنسبة LD₅₀/ED₅₀. تكون بولي ببتيدات أو المركبات الأخرى التي تظهر مؤشرات علاجية كبيرة مفضلة.

5 يمكن استخدام البيانات التي تم الحصول عليها من اختبارات مزرعة الخلية وكذلك دراسات الكائن الحي في تشكيل نطاق جرعة للاستخدام في البشر. بشكل مفضل تكون جرعة تلك المركبات في نطاق تركيزات التدوير التي تتضمن ED₅₀ مع القليل أو بدون سمية، ومع القليل أو بدون تأثيرات جانبية على قدرة السمع. يمكن أن تختلف الجرعة في هذا النطاق على أساس صورة الجرعة المستخدمة و طريقة الإعطاء المستخدمة. بالنسبة لأي عوامل مستخدمة في الطرق الموصوفة في هذه الوثيقة، يمكن تقدير الجرعة الفعالة علاجياً في البداية من اختبارات مزرعة الخلية يمكن تشكيل جرعة في نماذج حيوانية لتحقيق نطاق تدوير بلازما يتضمن IC₅₀ (أي، تركيز مركب الاختبار الذي يحقق نصف التثبيط الأمثل للأعراض) كما تم التحديد في مزرعة الخلية يمكن استخدام تلك المعلومات لتحديد الجرعات النافعة في البشر بشكل أكثر دقة. تتراوح كميات الجرعة النموذجية لعامل التمييز من حوالي 0.01 إلى 3000 مجم في اليوم، مثل، على الأقل حوالي 0.00001، 0.0001، 0.001، 0.01، 0.1، 1، 2، 5، 10، 25، 50، 100، 200، 500، 1000، 2000، أو 3000 مجم لكل كجم في اليوم، أو أكثر.

20 يمكن تهيئة الصيغ وطرق الإعطاء وفقاً للمرض أو الاضطراب المراد معالجته، ووفقاً للفرد المحدد المراد معالجته. على سبيل المثال، يمكن أن يستقبل الخاضع جرعة من العامل مرة أو مرتين أو أكثر يوميا لمدة أسبوع، شهر، ستة أشهر، سنة، أو أكثر. يمكن أن تستمر المعالجة إلى ما لا نهاية، مثل طوال عمر الإنسان. يمكن إعطاء المعالجة عند فواصل زمنية منتظمة وغير منتظمة (مرة يوم بعد يوم أو مرتين في الأسبوع)، ويمكن ضبط الجرعة وتوقيت الإعطاء من خلال فترة المعالجة. يمكن أن تظل الجرعة ثابتة أثناء نظام المعالجة، أو يمكن تقليلها أو زيادتها في خلال فترة المعالجة.

25 في عدة جوانب، تسهل الجرعة من الغرض المستهدف للوقاية أو المعالجة دون تأثيرات جانبية غير مطلوبة، مثل استجابة السمية، التهيج أو الحساسية. رغم اختلاف حاجة الفرد، يكون تحديد النطاقات

المثلى للكميات الفعالة من الصيغ في نطاق معرفة الماهر في المجال. يمكن استقراء الجرعات البشرية بسهولة من الدراسات الحيوانية (Katoacs et al., (1990) Chapter 27 in Remington's (Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA بوجه عام، يمكن أن تختلف الجرعة المطلوبة لتوفير الكمية الفعالة من صيغة، والتي يمكن ضبطها بواسطة الماهر في المجال، على أساس عدة عوامل، بما في ذلك العمر، الصحة، الحالة الفيزيائية، الوزن، النوع ومدى المرض أو الاضطراب لدى المتلقي، مرات المعالجة، طبيعة العلاج المتزامن، إذا كان ذلك مطلوب، وطبيعة ومجال التأثير (التأثيرات) الجانبية) (Nies et al., (1996) Chapter 3, In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman et al., eds., McGraw-Hill, New York, NY).

5

10 ب- طرق الإعطاء

يتم أيضاً توفير طرق لإعطاء المركبات والتركيبات التي تم الكشف عنها. يتم إعطاء المركبات والتركيبات للاختراع الحالي بواسطة العلاج المباشر باستخدام الإعطاء الجهازى و/أو الإعطاء الموضوعي. في عدة جوانب، يمكن تحديد طريقة الإعطاء بواسطة موفر الرعاية الصحية للمريض أو الطبيب، على سبيل المثال بعد تقييم المريض. في عدة جوانب، يمكن تهيئة علاج المريض الفرد، مثل، يمكن تحديد نوع العامل المستخدم، طرق الإعطاء، وتكرار الإعطاء بشكل شخصي. على نحو بديل، يمكن العلاج باستخدام الفترة القياسية للمعالجة، مثل، باستخدام العوامل التي تم اختيارها مسبقاً وطرق الإعطاء التي تم اختيارها مسبقاً وتكرر الإعطاء.

15

تتضمن طرق الإعطاء الجهازية Systemic routes، على غير سبيل الحصر، طرق إعطاء عن طريق الحقن غير المعوي، مثل، الحقن في الوريد، الحقن في العضل، والحقن في الغشاء البريتوني؛ طرق الإعطاء المعوية مثل، الإعطاء بواسطة طرق فموية، أقراص المص، الأقراص المضغوطة، حبوب، أقراص، كبسولات، قطرات (مثل، قطرات الأذن)، شراب، معلقات ومستحلبات؛ الإعطاء عبر المستقيم، مثل، تحاميل عبر المستقيم أو حقن شرجية؛ تحاميل مهبلية؛ تحاميل بطريق الإحليل؛ طرق الإعطاء عبر الجلد؛ والاستنشاق (مثل، رشاشات الأنف).

20

في عدة جوانب، يمكن دمج أنماط الإعطاء الموصوفة سابقاً بأي ترتيب.

ح الأمثلة

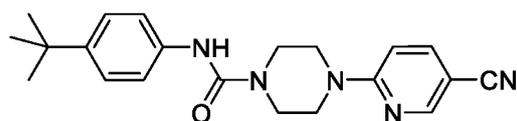
25

يتم توضيح الأمثلة التالية لتزويد الماهرين في المجال بكشف ووصف تام عن كيفية تحضير المركبات، التركيبات، المواد، الأجهزة و/أو الطرق الموصوفة في هذه الوثيقة وتقييمها، وتكون توضيحية فقط للاختراع ولا تهدف إلى تقييد الاختراع. تم بذل جهود للتأكد من دقة الأرقام (مثل، الكميات، درجة الحرارة، الخ)، ولكن قد تحدث بعض الأخطاء والانحرافات. ما لم يتم تحديد خلاف ذلك، تكون الأجزاء عبارة عن أجزاء بالوزن، وتكون درجة الحرارة عبارة عن درجة مئوية أو درجة الحرارة المحيطة، ويكون الضغط أو يقترب من الضغط الجوي.

5 يتم توفير الأمثلة لتوضيح الاختراع، ولا تكون مقيدة. يتم توفير الأمثلة لتوضيح الاختراع، ولا تكون مقيدة.

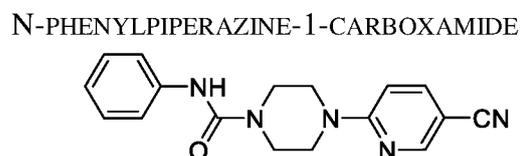
1 التجارب الكيميائية 10

أ- N-(4-(TERT-BUTYL)PHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



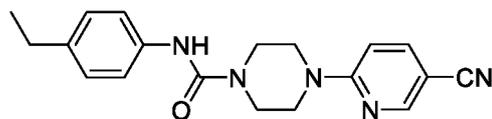
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.46 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 1.32 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.21, 152.77, 146.72, 140.23, 135.95, 125.99, 120.16, 105.84, 97.27, 43.93, 43.28, 34.45, 31.54. LC-MS (m/z): 364.01 (ملحوظ).

ب- N-(4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.43 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 4H), 3.69 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.04, 154.83, 152.62, 140.10, 138.52, 129.02, 123.55, 120.05, 118.37, 105.70, 43.77, 43.12. LC-MS (m/z): 308.1 (ملحوظ).

ج-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-إيثيل فينيل)بيرازين-1-كربوكساميد
4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ETHYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

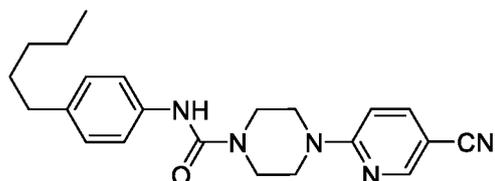


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.43 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 4H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 2.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.30, 155.32, 152.87, 140.33, 139.94, 136.30, 128.59, 120.67, 118.64, 105.94, 97.37, 44.03, 43.37, 31.19, 28.47, 15.93. LC-MS (m/z): 336.0 (ملحوظ).

5

10

د-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-بنتيل فينيل)بيرازين-1-كربوكساميد
4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-PENTYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

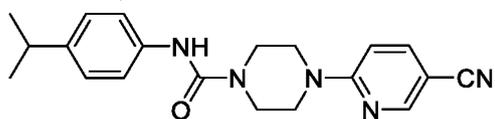


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.43 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 9.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 4H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.19, 155.22, 152.77, 140.23, 138.52, 136.16, 129.39, 129.04, 121.87, 120.47, 118.54, 105.84, 97.27, 43.93, 43.27, 35.40, 31.58, 31.35, 22.69, 14.19. LC-MS (m/z): 378.1 (ملحوظ).

15

20

ه-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل)بيرازين-1-كربوكساميد
4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

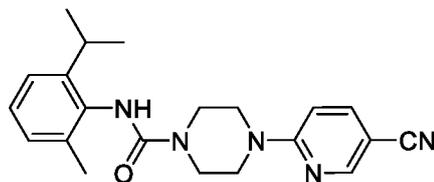


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.42 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.86 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.17, 155.32, 152.73, 144.42, 140.16, 136.31, 126.99, 120.67, 118.57, 105.82, 97.12, 43.91, 43.25, 33.63, 24.18. LC-MS (m/z): 349.4 (ملحوظ).

25

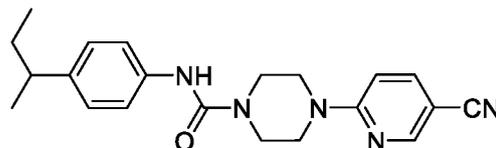
30

و-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(2-أيزو بروبيل-6-ميثيل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد (5-4-
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(2-ISOPROPYL-6-METHYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



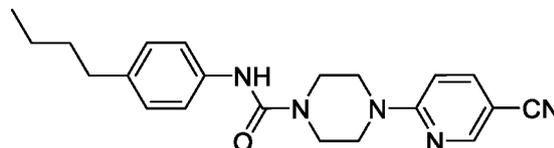
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.48 – 8.40 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 5
2H), 7.08 (m, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H), 3.68
(dd, J = 6.8, 3.9 Hz, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H). ¹³C
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.25, 156.14, 152.77, 145.95, 140.21, 136.24, 133.49,
128.28, 127.58, 123.70, 118.56, 105.88, 97.21, 44.09, 43.61, 28.69, 23.68, 18.83. LC-MS
(m/z): 363.9 (ملحوظ).

ز-4-(4-سيك-بيوتيل فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-
BUTYLPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 15
7.27 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H),
3.86 – 3.74 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz,
2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.19, 155.23, 152.77,
143.26, 140.23, 136.26, 127.69, 120.47, 118.54, 105.84, 97.26, 43.93, 43.27, 41.22,
31.33, 31.09, 22.05, 12.36. LC-MS (m/z): 364.1 (ملحوظ).

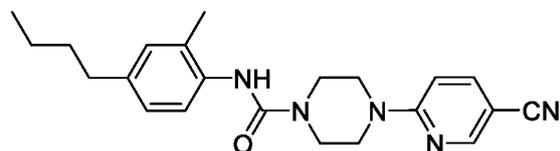
ح-4-(4-بيوتيل فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-
BUTYLPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3
25 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H),
3.81 (m, 4H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.34 (h, J = 7.4
Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.20, 155.21, 152.77,

140.23, 138.48, 136.17, 129.05, 120.46, 118.54, 105.84, 100.13, 97.27, 43.93, 43.27, 36.52, 35.12, 33.83, 31.09, 22.43, 14.10.LC-MS (m/z):364.2 (ملحوظ).

ط -N-(4-بيوتيل-2-ميثيل فينيل)-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-
BUTYL-2-METHYLPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

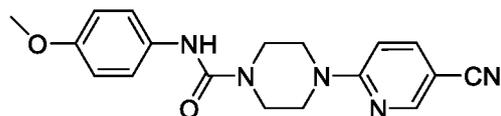


5

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 4H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.21, 155.67, 152.77, 140.22, 139.63, 134.12, 130.69, 129.66, 126.90, 123.60, 118.54, 105.84, 97.24, 43.93, 43.37, 35.19, 33.83, 22.50, 18.03, 14.11.LC-MS (m/z):378.1 (ملحوظ).

10

ي-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-ميثوكسي فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد (5-
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-METHOXYPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

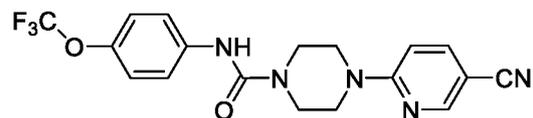


15

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 8H), 3.71 – 3.62 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.20, 156.37, 155.53, 152.76, 140.22, 131.57, 122.75, 118.54, 114.37, 105.84, 97.25, 55.66, 43.93, 43.24; LC-MS (m/z): 338.2 (ملحوظ).

20

ك-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-تراي فلورو ميثوكسي فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد (5-
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

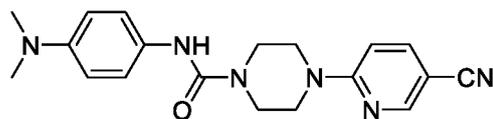


25

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.63 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.22, 154.80, 152.83, 140.36, 137.45, 122.01, 121.33, 118.54, 105.93, 97.51, 43.94, 43.31.LC-MS (m/z): 391.9 (ملحوظ).

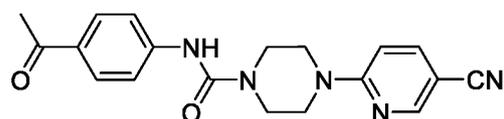
30

ل-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-(داي ميثيل أمينو) فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد (5-4)
 CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-(DIMETHYLAMINO)PHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



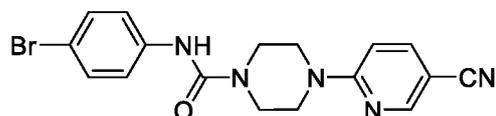
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 4H), 3.71 – 3.58 (m, 4H), 2.91 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.23, 155.89, 152.77, 148.10, 140.19, 128.23, 123.08, 118.58, 113.45, 105.84, 97.16, 43.96, 43.27, 41.18. LC-MS (m/z): 351.1 (ملحوظ).

م-4-(4-أسيتيل فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 ACETYLPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



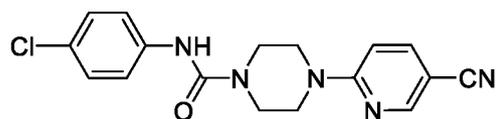
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H), 3.72 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.10, 159.12, 154.21, 152.76, 143.29, 140.32, 132.30, 130.08, 129.97, 118.80, 118.59, 105.87, 97.52, 43.86, 43.31, 26.57. LC-MS (m/z): 350.00 (ملحوظ).

ن-4-(4-برومو فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 BROMOPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.74 – 3.64 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.15, 154.63, 152.76, 140.28, 137.82, 132.07, 121.71, 118.47, 116.20, 105.86, 97.42, 43.86, 43.23. LC-MS (m/z): 388.1 (ملحوظ).

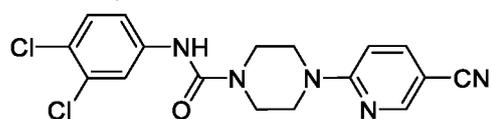
س-4-(4-كلورو فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 CHLOROPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 4H), 3.68 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.15, 154.72, 152.76, 140.28, 137.30, 129.13, 128.70, 121.43, 118.49, 105.86, 97.41, 43.87, 43.23. LC-MS (m/z): 342.2 (ملحوظ).

5

ع-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(3,4-ديكلوروفينيل)بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(3,4-DICHLOROPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

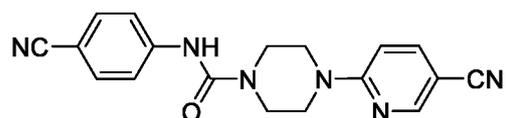


10

¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 4H), 3.73 – 3.64 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.11, 154.33, 152.75, 140.31, 138.29, 132.86, 130.56, 126.77, 121.73, 119.28, 118.46, 105.87, 97.48, 43.82, 43.22. LC-MS (m/z): 376.1 (ملحوظ).

15

ف-4-(4-سيانو فينيل)-N-(5-سيانو بيريدين-2-يل)بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 CYANOPHENYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

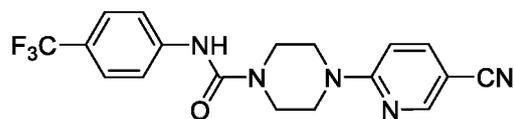


20

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 – 6.51 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H), 3.71 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.10, 153.90, 152.75, 143.02, 140.35, 133.41, 119.43, 119.12, 118.41, 106.28, 105.88, 97.60, 43.82, 43.30. LC-MS (m/z): 333.0 (ملحوظ).

25

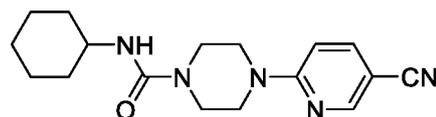
ص-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-(تريفلوروميثيل)فينيل)بيرازين-1-كربوكساميد (4-5)
 CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 4H), 3.77 – 3.62 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.13, 154.36, 152.76, 141.92, 140.31, 126.43, 126.39, 119.36, 119.16, 118.45, 105.87, 97.49, 43.85, 43.27. LC-MS (m/z): 376.2 (ملحوظ).

5

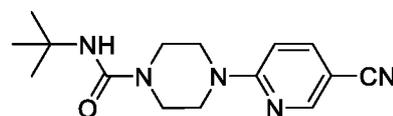
ق-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-سيكلو هكسيل بيرازين-1-كربوكساميد
4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-CYCLOHEXYLPIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.46 – 1.30 (m, 2H), 1.12 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.23, 156.91, 152.75, 140.13, 118.61, 105.80, 97.01, 49.71, 43.90, 42.89, 34.13, 25.77, 25.19.

10

ر-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-تيرت-بيوتيل بيرازين-1-كربوكساميد
N-(TERT-BUTYL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

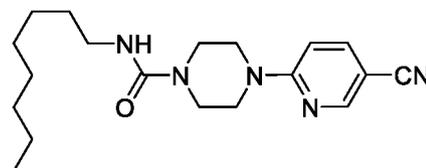


15

¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.24, 156.82, 152.76, 140.13, 118.63, 105.80, 96.98, 51.19, 43.94, 42.92, 29.58. LC-MS (m/z): 288.1 (ملحوظ).

20

ش-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-اوكتيل بيرازين-1-كربوكساميد
N-OCTYLPIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

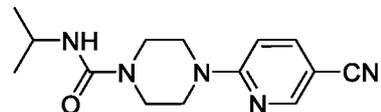


25

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.28 (m, 12H), 0.92 – 0.83 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.24, 157.65,

152.76, 140.15, 118.59, 105.81, 97.07, 43.94, 42.96, 41.22, 31.96, 31.09, 30.41, 29.47, 29.38, 27.11, 22.80, 14.25.LC-MS (m/z): 344.2 (ملحوظ).

ت-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-أيزو بروبيل بيرازين-1-كربوكساميد
YL)-N-ISOPROPYLPYPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

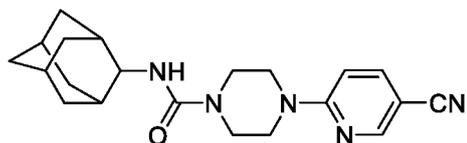


5

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.41 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 156.95, 152.76, 140.14, 118.60, 105.81, 97.05, 43.92, 42.89, 23.63.LC-MS (m/z): 274.1 (ملحوظ).

10

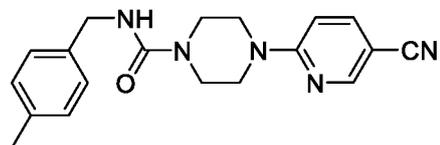
ث-N-(3s, 5s, 7s)-أدمانتان-1-يل)-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد
(3S,5S,7S)-ADAMANTAN-1-YL)-4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 2.09 (m, 3H), 1.99 (m, 6H), 1.68 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 156.45, 152.76, 140.11, 118.63, 105.78, 96.96, 51.68, 43.93, 42.92, 42.53, 36.58, 29.74.LC-MS (m/z): 366.4 (ملحوظ).

15

خ-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-ميثيل بنزيل) بيرازين-1-كربوكساميد
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-METHYLBENZYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



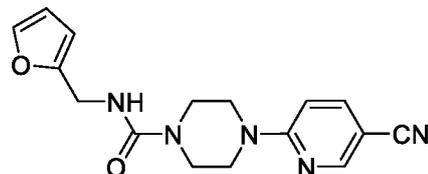
20

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.41 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.60 – 3.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.52, 152.85, 140.27, 137.51, 136.25, 129.63, 128.16, 118.67, 105.92, 45.14, 44.03, 43.12, 31.19, 21.36.LC-MS (m/z): 336.1 (ملحوظ).

25

ذ-4-(5- سيانو بيريدين-2-يل)-N-(فيوران-2-يل-ميثيل) بيرازين-1- كربوكساميد 4-(5-

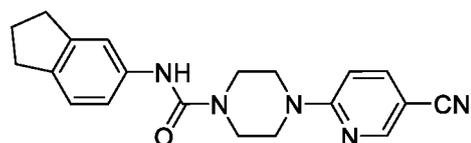
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(FURAN-2-YLMETHYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.41 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.27 – 6.21 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.30, 157.23, 152.85, 152.32, 142.40, 140.27, 118.66, 110.72, 107.63, 105.91, 97.24, 43.99, 43.07, 38.17, 31.19. LC-MS (m/z): 312.1 (ملحوظ).

ض- تحضير 4-(5- سيانو بيريدين-2-يل)-N-(2, 3- داي هيدرو-1H-يندين-5-يل) بيرازين-1-

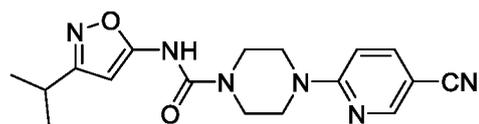
كربوكساميد PREPARATION OF 4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-5-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.0, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 2.06 (p, J = 7.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.30, 155.48, 152.87, 145.50, 140.32, 139.94, 136.79, 124.70, 118.81, 118.65, 117.28, 105.94, 97.34, 44.04, 43.38, 33.26, 32.53, 25.90. LC-MS (m/z): 348.1 (ملحوظ).

أأ-4-(5- سيانو بيريدين-2-يل)-N-(3- أيزو بروبيل أيزوكسازول-5-يل) بيرازين-1- كربوكساميد 4-

(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(3-ISOPROPYLISOXAZOL-5-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 2.98 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101

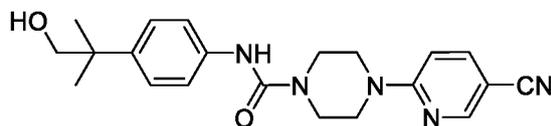
MHz, CDCl₃) δ 171.32, 161.11, 159.06, 152.75, 151.31, 140.37, 118.37, 105.88, 97.69, 85.55, 43.74, 43.30, 27.10, 21.68.

ب ب-4-(5-سیانو پیریدین-2-یل)-N-(4-(1-هیدروکسی-2-میتیل پروبان-2-یل) فینیل) بیرازین-

1- (5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-(1-HYDROXY-2-METHYLPROPAN-2-

YL)PHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

5

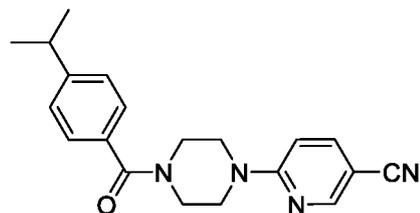


¹H NMR (500 MHz, d-کلوروفورم) δ 8.41 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.58 (m, 8H), 1.32 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.25, 155.53, 152.76, 144.53, 140.08, 136.34, 126.91, 118.53, 115.01, 105.87, 97.05, 74.72, 44.13, 43.19, 37.95, 26.12. LC-MS (m/z): 380.1 (ملحوظ).

10

ج ج-6-(4-ایزو برویل بنزویل) بیرازین-1-یل) نیکوتینو نیتریل 6-(4-(4-

ISOPROPYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL)NICOTINONITRILE



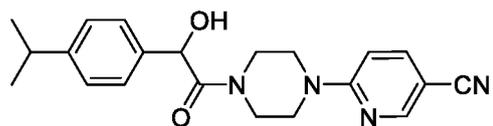
15

¹H NMR (400 MHz, d-کلوروفورم) δ 8.42 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 3.73 (m, 8H), 2.94 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.03, 159.34, 152.78, 151.43, 140.25, 132.67, 127.48, 126.84, 118.46, 106.01, 97.42, 44.67, 34.24, 23.97. LC-MS (m/z): 335.1 (ملحوظ).

20

د-6-(4-هیدروکسی-2-(4-ایزو برویل فینیل) آسیتیل) بیرازین-1-یل) نیکوتینو نیتریل 6-(4-(2-

HYDROXY-2-(4-ISOPROPYLBENZOYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)NICOTINONITRILE



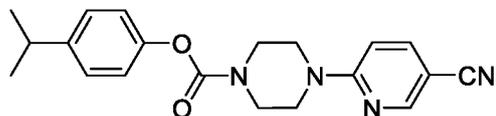
25

¹H NMR (400 MHz, d-کلوروفورم) δ 8.37 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.63 – 6.51 (m, 1H), 5.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.46 – 3.27 (m, 2H),

152.75, 140.20, 131.62, 128.35, 125.95, 118.46, 105.89, 100.13, 97.31, 44.45, 44.07, 41.26, 40.72, 34.62, 31.48, 31.09.LC-MS (m/z):363.1 (ملحوظ).

ح-4- أيزو بروبيل فينيل 4- (5- سيانو بيريدين-2-يل) بيرازين-1- كربوكسيلات

ISOPROPYLPHENYL 4-(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXYLATE



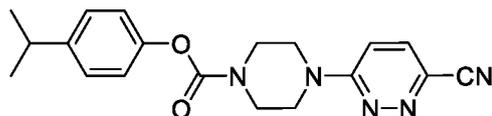
5

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 3.75 (m, 8H), 2.91 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.31, 154.06, 152.79, 149.16, 146.25, 140.27, 127.44, 121.43, 118.48, 106.00, 97.38, 44.23, 33.76, 24.21.LC-MS (m/z):352.0 (ملحوظ).

10

ط-4- أيزو بروبيل فينيل 4- (6- سيانو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1- كربوكسيلات

ISOPROPYLPHENYL 4-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXYLATE

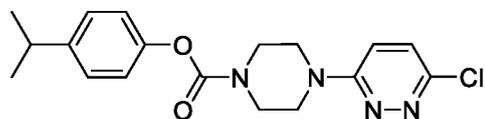


15

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 8H), 2.91 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.65, 154.01, 149.09, 146.35, 130.96, 130.07, 127.47, 121.39, 116.72, 110.12, 44.01, 33.76, 24.20.LC-MS (m/z):351.8 (ملحوظ).

ي-4- أيزو بروبيل فينيل 4- (6- كلورو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1- كربوكسيلات 20

ISOPROPYLPHENYL 4-(6-CHLOROPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXYLATE



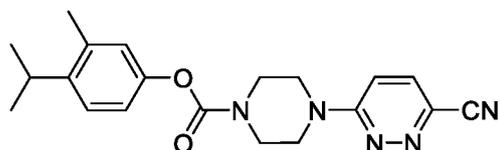
¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.60 (m, 8H), 2.91 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.03, 154.07, 149.18, 147.67, 146.21, 129.16, 127.43, 121.44, 115.55, 45.27, 44.96, 44.03, 43.38, 33.76, 24.21.LC-MS (m/z):362.9 (ملحوظ).

25

ك-4- أيزو بروبيل-3- ميثيل فينيل 4- (6- سيانو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1- كربوكسيلات

ISOPROPYL-3-METHYLPHENYL 4-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXYLATE

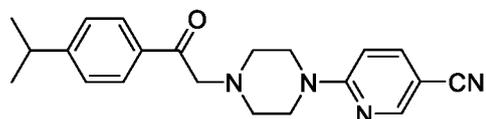
30



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 3H), 3.86 (m, 8H), 3.11 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.65, 154.12, 148.63, 144.41, 136.64, 130.96, 130.05, 125.86, 123.05, 119.11, 116.73, 110.12, 44.23, 29.07, 23.41, 19.50. LC-MS (m/z): 365.8 (ملحوظ).

5

ل ل-6-(4-(2-(4-أيزو بروبييل فينيل)-2-أوكسو إيثيل) بيرازين-1-يل) نيكوتينو نيتريل
ISOPROPYLPHENYL)-2-OXOETHYL)PIPERAZIN-1-YL)NICOTINONITRILE

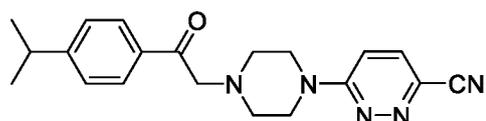


10

¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.61 (dt, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.97 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 195.54, 159.43, 155.29, 152.83, 139.98, 133.82, 128.46, 126.91, 118.83, 105.85, 96.53, 63.98, 53.11, 44.46, 34.46, 23.79. LC-MS (m/z): 349.9 (ملحوظ).

15

م م-6-(4-(2-(4-أيزو بروبييل فينيل)-2-أوكسو إيثيل) بيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربو نيتريل
(4-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-2-OXOETHYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

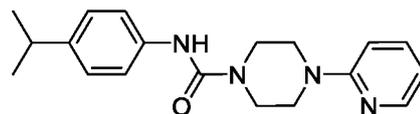


20

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (m, 6H), 2.98 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.49, 158.63, 155.37, 133.78, 130.73, 129.42, 128.46, 126.95, 116.97, 109.83, 63.94, 52.94, 44.55, 34.47, 23.79. LC-MS (m/z): 349.7 (ملحوظ).

25

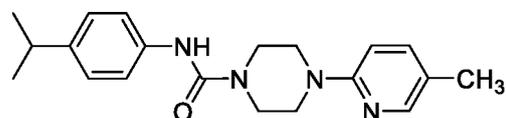
ن ن-4-(أيزو بروبييل فينيل)-4-(بيريدين-2-يل) بيرازين-1- كربوكساميد
ISOPROPYLPHENYL)-4-(PYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



^1H NMR (400 MHz, d_6 -chloroform) δ 8.21 (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.71 – 6.62 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.65 (s, 8H), 2.87 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.14, 155.37, 148.14, 144.19, 137.82, 136.51, 127.00, 120.45, 113.91, 107.25, 44.88, 43.75, 33.66, 24.22. LC-MS (m/z): 325.0 (ملحوظ).

5

س س-N-(4-أيزو بروبييل فينيل)-4-(5-ميثيل بيريدين-2-يل) بيرازين-1-كربوكساميد
ISOPROPYLPHENYL)-4-(5-METHYLPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

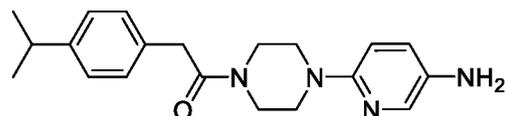


10

^1H NMR (400 MHz, d_6 -chloroform) δ 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.87 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.27 – 1.18 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.38, 144.17, 136.52, 127.40, 126.99, 123.08, 120.45, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 45.50, 43.80, 33.66, 24.22, 17.48. LC-MS (m/z): 339.1 (ملحوظ).

15

ع ع-4-(5-أمينو بيريدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد
AMINOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

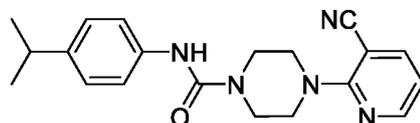


20

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 2.80 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 155.35, 152.18, 141.91, 138.18, 137.60, 133.41, 126.09, 124.63, 120.00, 108.90, 46.55, 43.62, 32.84, 24.13. LC-MS (m/z): 340.3 (ملحوظ).

25

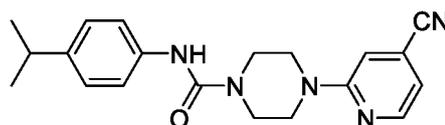
ف ف-4-(3-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.37 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 4H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.70, 155.32, 152.03, 144.32, 143.98, 136.40, 127.03, 120.50, 114.83, 95.46, 47.83, 43.79, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 350.1 (ملحوظ).

5

ص ص-4-4- (4- سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد
CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

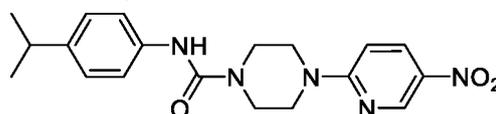


10

^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.59, 155.26, 149.53, 144.41, 136.32, 127.05, 121.83, 120.52, 117.45, 114.00, 108.85, 44.31, 43.45, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 350.1 (ملحوظ).

15

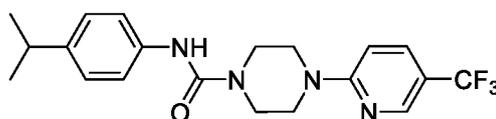
ق ق-4-4- (4- ايزو بروبييل فينيل)-N-(5- نيترو بيريدين-2-يل) بيرازين-1- كربوكساميد
ISOPROPYLPHENYL)-4-(5-NITROPYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 9.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 2.86 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.32, 155.19, 146.45, 144.55, 136.19, 135.71, 133.39, 127.08, 120.58, 104.71, 44.28, 43.23, 33.67, 24.20. LC-MS (m/z): 370.1 (ملحوظ).

20

رر N-4-4- (4- ايزو بروبييل فينيل)-N-(5- (تراي فلورو ميثيل) بيريدين-2-يل) بيرازين-1- كربوكساميد
(4-ISOPROPYLPHENYL)-4-(5-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDIN-2-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



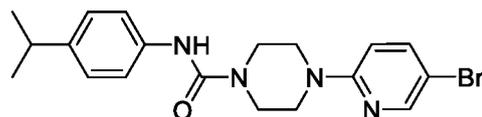
25

¹H NMR (500 MHz, d-كـلوروفورم) δ 8.45 – 8.39 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 4H), 2.87 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.10, 155.29, 145.89, 144.38, 136.34, 134.89, 127.04, 120.53, 105.72, 44.23, 43.43, 33.66, 24.20. LC-MS (m/z): 394.2 (ملحوظ).

5

ش 4-5- برومو بيريدين-2-يل-)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد 4-5-

BROMOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

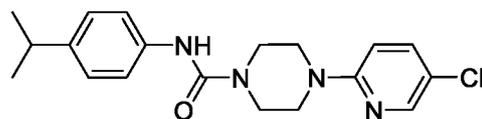


¹H NMR (400 MHz, d-كـلوروفورم) δ 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.60, 155.31, 148.70, 144.28, 140.08, 136.42, 127.02, 120.47, 108.51, 108.31, 44.82, 43.57, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 405.1 (ملحوظ).

10

ت 4-5- كلورو بيريدين-2-يل-)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد 4-5-

CHLOROPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

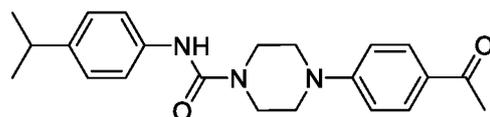


¹H NMR (500 MHz, d-كـلوروفورم) δ 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.87 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.36, 155.33, 146.40, 144.28, 137.53, 136.42, 127.01, 120.84, 120.49, 107.93, 44.96, 43.59, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 359.1 (ملحوظ).

20

ث 4-4- أسيتيل فينيل-)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد 4-4-

ACETYLPHENYL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

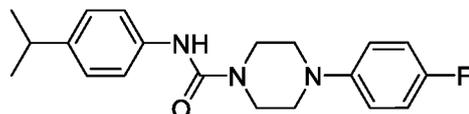


¹H NMR (400 MHz, d-كـلوروفورم) δ 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.69, 155.29,

30

153.71, 144.40, 136.35, 130.60, 128.24, 127.31, 127.04, 120.56, 113.61, 47.12, 43.63, 33.66, 26.32, 24.20, 24.18.LC-MS (m/z): 366.3 (ملحوظ).

خ-4-(4-فلورو فينيل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد
FLUOROPHENYL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

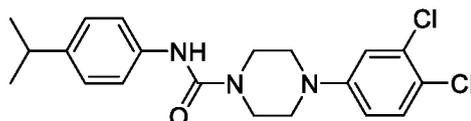


5

^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 4H), 2.87 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.94, 156.56, 155.30, 147.80, 147.78, 144.23, 136.49, 127.01, 120.44, 118.70, 118.62, 115.97, 115.75, 50.46, 44.33, 33.66, 24.21.LC-MS (m/z): 342.3 (ملحوظ).

10

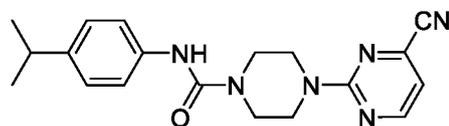
ذ-4-(3، 4-داي كلورو فينيل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد
DICHLOROPHENYL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



15

^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.18 – 3.03 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.58, 152.18, 144.28, 136.56, 135.55, 126.81, 126.78, 121.08, 119.27, 113.93, 47.94, 43.58, 33.53, 24.12.LC-MS (m/z): 392.2 (ملحوظ).

ض-4-(4-سيانو بيريميدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد
(49ب) CYANOPYRIMIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



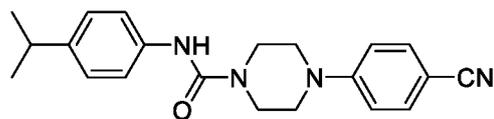
20

^1H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.28, 159.93, 155.31, 144.39, 141.87, 136.35, 127.05, 120.52, 116.15, 112.71, 43.79, 43.49, 33.67, 24.21.LC-MS (m/z): 351.1 (ملحوظ).

25

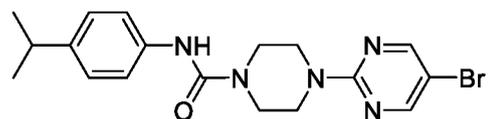
أأ-4-(4-سيانو فينيل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد-4-(4-CYANOPHENYL)-

N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



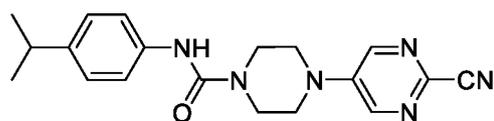
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 2.87 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.20, 152.96, 144.46, 136.29, 133.77, 127.06, 120.53, 119.97, 114.34, 101.07, 46.90, 43.53, 33.67, 24.20; LC-MS (m/z): 348.2 (ملحوظ).

ب ب ب-4-(5-برومو بيريميدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد-5-(5-BROMOPYRIMIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



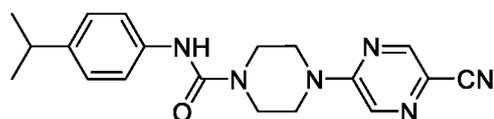
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.88, 158.14, 155.35, 144.29, 136.43, 127.02, 120.49, 106.57, 43.80, 43.71, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 404.3 (ملحوظ).

ج ج ج-4-(2-سيانو بيريميدين-5-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد-2-(2-CYANOPYRIMIDIN-5-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.34 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 4H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.09, 144.77, 144.00, 142.06, 136.01, 133.95, 127.13, 120.66, 116.50, 111.36, 45.58, 43.17, 33.68, 24.19. LC-MS (m/z): 351.2 (ملحوظ).

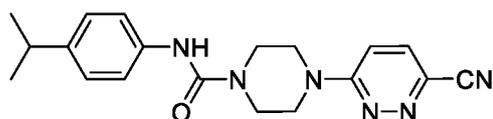
دد-4-(5-سيانو بيرازين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-كربوكساميد-5-(5-CYANOPYRAZIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.25, 153.98, 147.35, 144.77, 136.21, 131.11, 127.21, 120.72, 117.37, 117.30, 43.76, 43.31, 33.78, 24.30. LC-MS (m/z): 351.3 (ملحوظ).

5

ه ه ه 4- (6- سيانو بيريدازين-3-يل)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد (6-4)
 CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

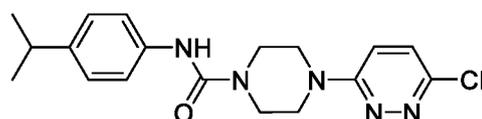


10

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 4H), 3.81 – 3.65 (m, 4H), 2.87 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.56, 155.18, 144.63, 130.97, 127.09, 120.63, 109.99, 43.96, 43.13, 33.67, 29.01, 24.20. LC-MS (m/z): 351.1 (ملحوظ).

15

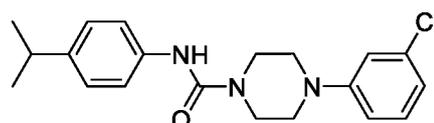
ووو-4- (6- كلورو بيريدازين-3-يل)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد (6-4)
 CHLOROPYRIDAZIN-3-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



20

^1H NMR (500 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 4H), 3.68 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.89, 155.26, 147.55, 144.42, 136.29, 129.18, 127.05, 120.53, 115.35, 44.73, 43.38, 33.67, 31.10, 24.21. LC-MS (m/z): 360.0 (ملحوظ).

زز-4- (3- كلورو فينيل)-N-(4- ايزو بروبييل فينيل) بيرازين-1- كربوكساميد (3-4)
 CHLOROPHENYL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



30

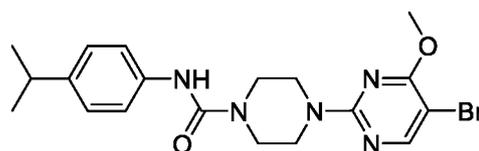
^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.73 – 3.56 (m, 4H), 3.31 – 3.16 (m, 4H), 2.87 (m, 1H),

1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.31, 152.04, 144.30, 136.43, 135.21, 130.32, 127.28, 127.01, 120.52, 120.13, 116.32, 114.39, 48.78, 44.01, 33.65, 24.20. LC-MS (m/z): 358.2 (ملحوظ).

ح ح ح -4-(5-برومو-4-ميثوكسي بيريميدين-2-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-

كربوكساميد 5

ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE

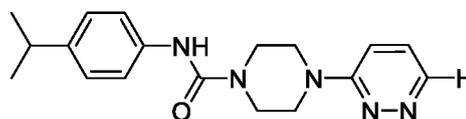


¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 3.70 – 3.48 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.35, 160.27, 158.81, 155.37, 144.31, 136.43, 127.02, 120.49, 92.63, 54.30, 43.83, 43.81, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 436.1 (ملحوظ).

10

ط ط ط -N-(4-أيزو بروبييل فينيل)-4-(بيريدازين-3-يل) بيرازين-1- كربوكساميد

ISOPROPYLPHENYL)-4-(PYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



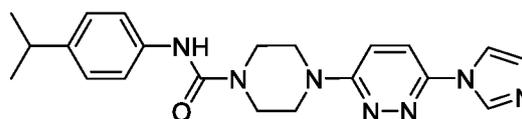
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.63 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.86, 155.34, 144.31, 143.96, 136.42, 127.59, 127.02, 120.53, 112.49, 44.52, 43.50, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 327.0 (ملحوظ).

20

ي ي ي -4-(6-(1H-إيميدازول-1-يل) بيريدازين-3-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل) بيرازين-1-

كربوكساميد

ISOPROPYLPHENYL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



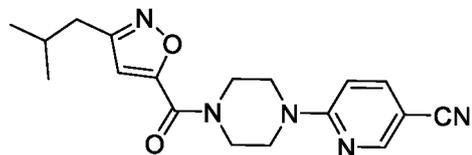
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 32.8 Hz, 2H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.02 (m, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.63 – 3.52 (m, 4H), 2.82 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO)

30

δ 159.34, 155.13, 145.84, 141.85, 138.07, 134.66, 129.92, 126.02, 120.13, 119.87, 116.75, 116.44, 44.67, 43.21, 32.76, 24.04.LC-MS (m/z):391.9 (ملحوظ).

ك ك ك -6-4-(3-أيزو بيوتيل أيزوكسازول-5-كربونيل)بيرازين-1-يل) نيكوتينو نيتريل (3-4-6-

ISOBUTYLISOXAZOLE-5-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL)NICOTINONITRILE



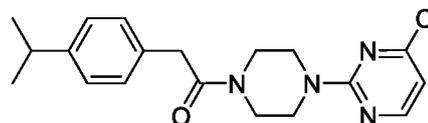
5

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.70, 163.58, 159.18, 157.35, 152.78, 140.35, 118.38, 109.52, 105.97, 97.71, 45.98, 44.75, 44.13, 42.53, 34.88, 28.08, 22.47.LC-MS (m/z):340.1 (ملحوظ).

10

ل ل ل -1-4-(4-كلورو بيريميدين-2-يل)-2-(4-أيزو بروبييل فينيل) إيثان-1-أون

1-(4-(4-CHLOROPYRIMIDIN-2-YL)PIPERAZIN-1-YL)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ETHAN-1-ONE



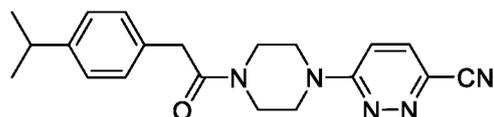
15

^1H NMR (500 MHz, d -كلوروفورم) δ 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.11, 161.44, 161.41, 158.98, 147.70, 132.16, 128.58, 127.06, 109.86, 45.95, 43.82, 43.72, 41.67, 40.96, 33.86, 24.12.LC-MS (m/z):361.2 (ملحوظ).

20

م م م -6-4-(2-أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) بيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل (2-4-6-

(4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

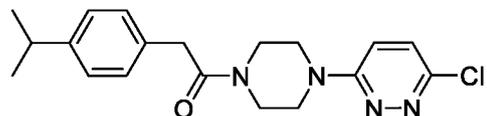


25

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.27, 158.54, 147.93, 131.79,

130.91, 130.02, 128.59, 127.16, 116.68, 110.05, 45.42, 44.54, 44.01, 41.12, 40.85, 33.87, 24.11.LC-MS (m/z):350.2 (ملحوظ).

ن ن ن - 1-4-(6-كلورو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1-يل)-2-(4-ايزو بروبييل فينيل) إيثان-1-أون
1-(4-(6-CHLOROPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZIN-1-YL)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ETHAN-1-ONE

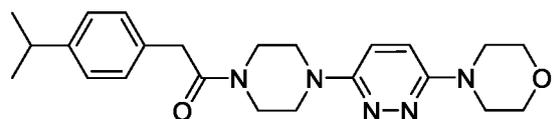


5

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.17, 158.92, 147.79, 147.63, 132.00, 129.12, 128.60, 127.09, 115.48, 45.52, 45.39, 44.78, 41.26, 40.80, 33.86, 24.12.LC-MS (m/z):359.1 (ملحوظ).

10

س س س - 1-4-(6-مورفولينو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1-يل) إيثان-1-أون
2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-1-(4-(6-MORPHOLINOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZIN-1-YL)ETHAN-1-ONE

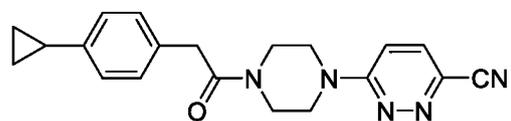


15

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.18 (s, 4H), 6.95 (s, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.04, 147.64, 132.19, 128.62, 127.02, 112.57, 106.96, 66.75, 46.89, 46.74, 41.42, 40.74, 33.86, 24.12.LC-MS (m/z):410.0 (ملحوظ).

20

ع ع ع - 6-4-(4-سيكلو بروبييل فينيل) أسيتيل) بيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل
(2-(4-CYCLOPROPYLPHENYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

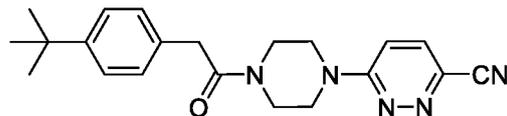


25

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 2H), 0.72 – 0.61 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.20, 158.55, 143.12, 131.42, 130.90, 130.04, 128.53, 126.37, 116.68, 110.05, 45.40, 44.53, 44.02, 41.12, 40.90, 15.21, 9.42.LC-MS (m/z):347.9 (ملحوظ).

ف ف ف-6-(4-2-4-سيكلو بروبييل فينيل) أسيتيل) بيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل-4-6-

(2-(4-CYCLOPROPYLPHENYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE



¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.22, 158.54, 150.19, 131.45, 130.90, 130.00, 128.34, 126.00, 116.69, 110.05, 45.41, 44.54, 44.02, 41.11, 40.70, 34.62, 31.47. LC-MS (m/z): 363.7 (ملحوظ).

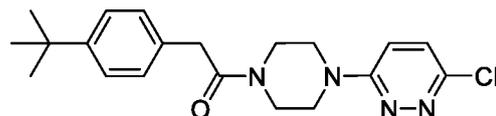
5

10

ص ص ص-2-(4-تيرت-بيوتيل) فينيل) -1-(4-6-كلورو بيريدازين-3-يل) بيرازين-1-يل) إيثان-

1-أون 2-(4-(TERT-BUTYL)PHENYL)-1-(4-(6-CHLOROPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZIN-1-

YL)ETHAN-1-ONE



15

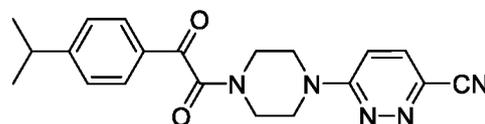
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 6H), 1.30 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.14, 158.91, 150.06, 147.63, 131.66, 129.13, 128.36, 125.94, 115.49, 45.53, 45.41, 44.81, 41.25, 40.66, 34.62, 31.48. LC-MS (m/z): 375.0 (ملحوظ).

20

ق ق ق-6-(4-2-4-أيزو بروبييل فينيل) -2-أوكسو أسيتيل) بيرازين-1-يل) بيريدازين-3-كربونيتريل

6-(4-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-2-OXOACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-

CARBONITRILE

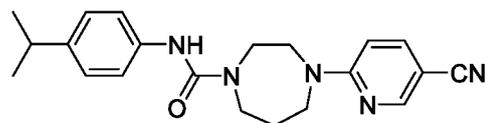


25

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.00 – 7.81 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 6H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.00 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.70, 165.97, 158.58, 157.39, 131.06, 130.93, 130.39, 130.23, 127.51, 116.56, 110.32, 45.33, 44.75, 44.46, 40.94, 34.68, 23.69.

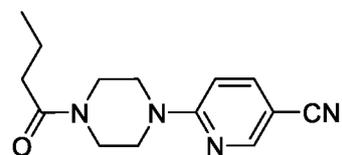
30

ررر-4-(5-سيانو بيريدين-2-يل)-N-(4-ايزو برويل فينيل)-1، 4-ديازيبان-1-كربوكساميد
(5-CYANOPYRIDIN-2-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)-1,4-DIAZEPANE-1-CARBOXAMIDE



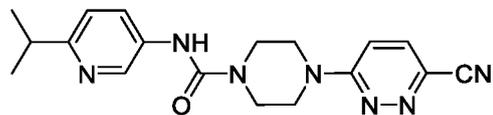
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.40 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.05 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.40, 154.96, 153.17, 144.30, 140.09, 136.37, 126.99, 120.41, 118.76, 105.36, 96.51, 49.18, 47.30, 46.22, 33.66, 25.37, 24.21. LC-MS (m/z): 363.9 (ملحوظ).

ش ش ش-6-(4-بيوتيريل بيرازين-1-يل) نيكوتينو نيتريل
(4-BUTYRYLPIPERAZIN-1-YL)NICOTINONITRILE



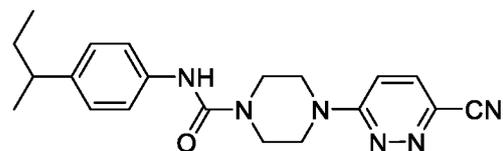
¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 1.70 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.99, 159.28, 152.78, 140.23, 118.49, 105.94, 97.36, 45.09, 44.66, 44.21, 40.92, 35.38, 18.78, 14.15. LC-MS (m/z): 258.9 (ملحوظ).

ت ت ت-4-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-N-(6-ايزو برويل بيريدين-3-يل) بيرازين-1-كربوكساميد
(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-N-(6-ISOPROPYLPYRIDIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, d₄-ميثانول) δ 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.83 – 3.67 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 162.65, 160.46, 157.54, 142.11, 136.03, 132.32, 131.02, 130.65, 121.78, 117.67, 112.80, 45.16, 44.37, 36.67, 22.97. LC-MS (m/z): 352.2 (ملحوظ).

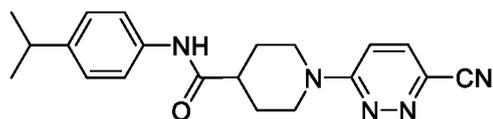
ث ث ن-4-(سيك-بيوتيل) فينيل-4-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-1-كربوكساميد
 (4-(SEC-BUTYL)PHENYL)-4-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.64 – 1.45 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.56, 155.15, 143.39, 136.13, 130.97, 129.99, 127.72, 120.52, 116.75, 109.97, 43.97, 43.13, 41.23, 31.33, 22.05, 12.36. LC-MS (m/z): 365.0 (ملحوظ).

5

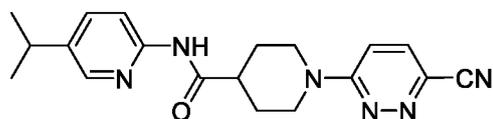
خ خ ن-4-(أيزو بروبيل فينيل) بيريدين-4-كربوكساميد-1-6
 (4-ISOPROPYLPHENYL)PIPERIDINE-4-CARBOXAMIDE-N-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)



¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 7.43 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.51, 145.61, 135.29, 130.77, 129.29, 127.14, 120.21, 116.99, 109.95, 44.28, 43.80, 33.76, 28.35, 24.16. LC-MS (m/z): 350.0 (ملحوظ).

15

ذذ-1-6-سيانو بيريدازين-3-يل-5-أيزو بروبيل بيريدين-2-يل-4-كربوكساميد
 (6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-N-(5-ISOPROPYLPYRIDIN-2-YL)PIPERIDINE-4-CARBOXAMIDE



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.44, 158.55, 150.25, 145.86, 138.88, 135.75, 130.99, 128.23, 117.47, 113.27, 111.07, 43.75, 41.95, 30.49, 27.68, 23.61. LC-MS (m/z): 352.0 (ملحوظ).

25

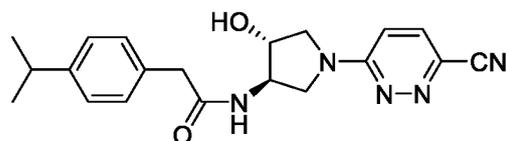
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.89 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.74, 148.45, 131.55, 130.04, 129.48, 127.35, 116.74, 43.32, 43.12, 39.37, 33.89, 24.08. LC-MS (m/z): 324.0 (ملحوظ).

5

ك ك ك ك-1-(4R, 3R)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-4-هيدروكسي بيروليدين-3-يل-2-

(4-أيزو بروبيل فينيل)-أسيتاميد N-((3R,4R)-1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-4-

HYDROXYPYRROLIDIN-3-YL)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-ACETAMIDE



10

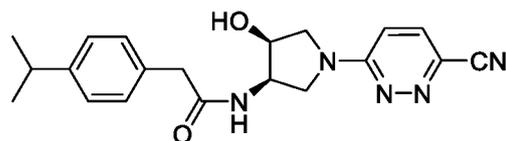
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.34 (m, 2H+, دمج مبهم بمذيب), 2.83 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.35, 157.13, 146.46, 133.59, 130.74, 128.83, 128.01, 126.16, 117.71, 111.35, 54.97, 50.20, 41.79, 33.10, 23.98. LC-MS (m/z): 366.3 (ملحوظ).

15

ل ل ل ل-1-(4S, 3R)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-4-هيدروكسي بيروليدين-3-يل-2-

(4-أيزو بروبيل فينيل)-أسيتاميد N-((3R,4S)-1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-4-

HYDROXYPYRROLIDIN-3-YL)-2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-ACETAMIDE



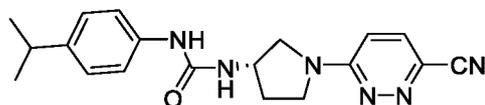
20

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.90 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.22, 148.36, 131.73, 130.65, 129.35, 129.07, 127.29, 116.87, 110.45, 69.92, 51.82, 48.92, 43.33, 33.91, 24.10. LC-MS (m/z): 366.2 (ملحوظ).

25

م م م م-1-(S)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل-3-(4-أيزو بروبيل فينيل) يوريا

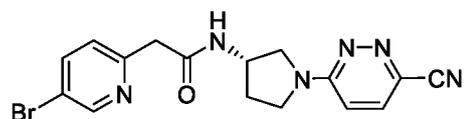
(S)-1-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-3-(4-ISOPROPYLPHENYL)UREA



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 2.85 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.09 (m 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.87, 156.00, 145.08, 135.86, 130.54, 128.77, 127.37, 121.43, 117.06, 110.65, 53.96, 50.06, 45.51, 42.24, 33.66, 24.16. LC-MS (m/z): 351.0 (ملحوظ).

5

ن ن ن ن ن (S)-2-(5-برومو بيريدين-2-يل)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)بيروليدين-3-يل)اسيتاميد
(S)-2-(5-BROMOPYRIDIN-2-YL)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)ACETAMIDE

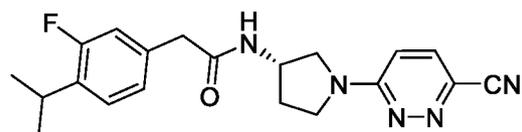


10

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.82, 156.71, 153.58, 149.98, 140.13, 130.39, 128.98, 125.58, 119.45, 116.95, 110.07, 54.62, 52.45, 49.27, 45.33, 44.30. LC-MS (m/z): 387.3 (ملحوظ).

15

س س س س س (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)بيروليدين-3-يل)-2-(3-برويل فينيل)اسيتاميد
(S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(3-FLUORO-4-ISOPROPYLPHENYL)ACETAMIDE

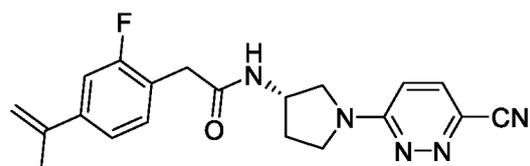


20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.90 (m, 2H), 4.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.11 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 (dq, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), (دمج مبهم بمذيب). LC-MS (m/z): 368.16 (ملحوظ).

25

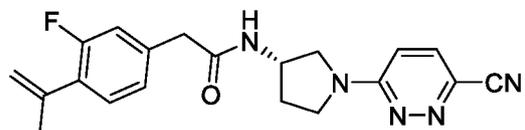
ع ع ع ع ع (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)بيروليدين-3-يل)-2-(2-فلورو-4-بروب-1-ين)اسيتاميد
(S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(2-FLUORO-4-(PROP-1-EN-2-YL)PHENYL)-ACETAMIDE



¹H NMR (400 MHz, δ 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (s, 3H). LC-MS (m/z): 366.4 (ملحوظ).

5

ف ف ف ف - (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل)-2-(3-فلورو-4-بروب-1-ين-2-يل) فينيل) - أسيتاميد
(S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(3-FLUORO-4-(PROP-1-EN-2-YL)PHENYL)-ACETAMIDE

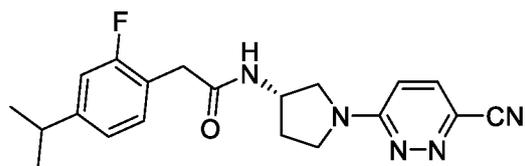


10

¹H NMR (400 MHz, δ 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.33 – 5.11 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.21 – 1.98 (s, 3H). LC-MS (m/z): 366.4 (ملحوظ).

ص ص ص ص - (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل)-2-(3-فلورو-4-أيزو بروبيل فينيل) - أسيتاميد
(S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(3-FLUORO-4-ISOPROPYLPHENYL)ACETAMIDE

15

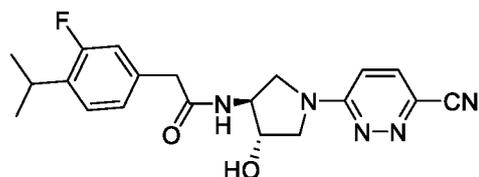


¹H NMR (500 MHz, δ 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.65 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.19 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (dq, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS (m/z): 368.2 (ملحوظ).

20

ق ق ق ق - (4S, 3S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-4-هيدروكسي بيروليدين-3-يل)-2-(3-فلورو-4-أيزو بروبيل فينيل) - أسيتاميد
N-((3S,4S)-1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-4-HYDROXYPYRROLIDIN-3-YL)-2-(3-FLUORO-4-ISOPROPYL-PHENYL)ACETAMIDE

25

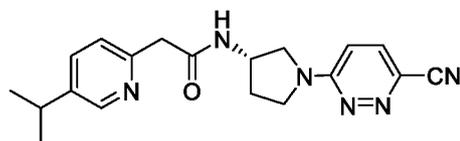


^1H NMR (400 MHz, d_4 -كلوروفورم) δ 7.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.16 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). LC-MS (ملحوظ): 384.4 (m/z).

5

رررر - (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل)-2-(5-أيزو بروبييل بيريدين-2-يل) أسيتاميد

(S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(5-ISOPROPYLPYRIDIN-2-YL)ACETAMIDE



10

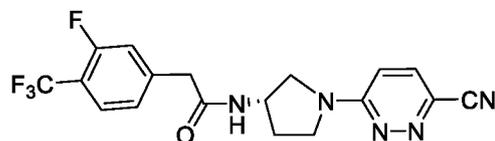
^1H NMR (400 MHz, d_4 -ميثانول) δ 8.35 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.96 – 3.60 (m, 5H), 2.98 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 158.54, 153.79, 147.88, 144.40, 137.17, 131.93, 129.73, 125.56, 117.89, 113.01, 55.86, 53.26, 32.68, 31.64, 23.94, 18.71, 17.27. LC-MS (ملحوظ): 351.3 (m/z).

15

ش ش ش - (S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل)-2-(3-فلورو-4-تراي فلورو ميثيل فينيل) أسيتاميد

FLUORO-4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-ACETAMIDE

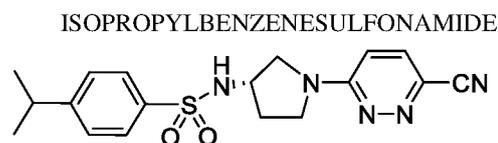
20



^1H NMR (400 MHz, d_4 -كلوروفورم) δ 7.53 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.55, 156.58, 130.38, 127.57, 126.54, 125.18, 125.14, 118.01, 117.81, 116.85, 110.13, 100.13, 52.50, 49.75, 49.65, 45.24, 43.01, 29.03. LC-MS (ملحوظ): 394.4 (m/z).

25

ت ت ت ت - (S)-N-(1-(6-سیانو پیریدازین-3-یل) پیرولیدین-3-یل)-4-ایزو بروبیل بنزین
سلفونامید

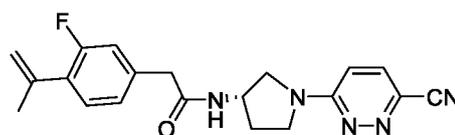


5

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{d-}^2\text{H}_2\text{O}$) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.02 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.71, 154.97, 137.23, 130.56, 129.18, 127.65, 127.33, 116.99, 110.26, 52.85, 52.73, 45.08, 34.35, 31.97, 23.80; LC-MS (m/z):372.3 (ملحوظ).

10

ت ت ت ت - (S)-N-(1-(6-سیانو پیریدازین-3-یل) پیرولیدین-3-یل)-2-(3-فلورو-4-بروب-1-ین-2-یل) فینیل) - آسیتامید
(3-FLUORO-4-(PROP-1-EN-2-YL)PHENYL)-ACETAMIDE



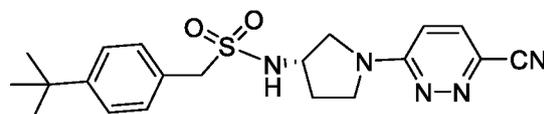
15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d-}^2\text{H}_2\text{O}$) δ 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.33 – 5.11 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.21 – 1.98 (s, 3H). LC-MS (m/z):366.4 (ملحوظ).

خ خ خ خ - (S)-N-(1-(6-سیانو پیریدازین-3-یل) پیرولیدین-3-یل)-4-(تیرت-بیوتیل) فینیل) - سلفون-أمید
(S)-1-(4-(TERT-BUTYL)PHENYL)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-

20

YL)PYRROLIDIN-3-YL)METHANESULFON-AMIDE

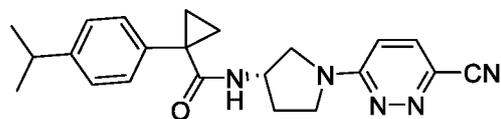


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{d-}^2\text{H}_2\text{O}$) δ 7.43 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.92 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 84.8$ Hz, 4H), 2.26 (dq, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.56, 152.42, 130.46, 130.39, 129.17, 125.97, 125.75, 116.85, 110.10, 59.47, 53.31, 53.00, 44.90, 34.73, 31.27; LC-MS (m/z):400.4 (ملحوظ).

25

ذذذذ-(S)-N-(1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-3-يل) بيروليدين-3-يل-1-(4-أيزو بروبييل فينيل)

سيكلوبروبان كربوكساميد (S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-1-(4-ISOPROPYLPHENYL)CYCLOPROPANECARBOXAMIDE



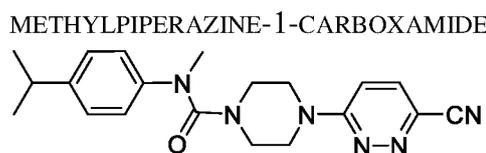
5

¹H NMR (500 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.44 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.59 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.92 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 6H), 1.15 – 1.01 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.78, 156.79, 149.19, 136.64, 130.97, 130.55, 129.17, 127.43, 117.17, 110.12, 52.42, 49.71, 45.50, 33.98, 30.18, 24.08, 16.17, 16.07. LC-MS (m/z):376.4 (ملحوظ).

10

ض ض ض ض -4-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-N-(4-أيزو بروبييل فينيل)-N-ميثيل بيرازين-1-

كربوكساميد 4-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-N-(4-ISOPROPYLPHENYL)-N-METHYLPIPERAZINE-1-CARBOXAMIDE



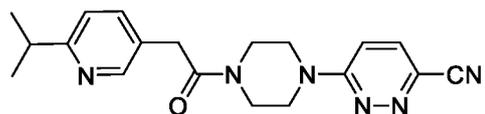
15

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.35 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.30, 158.62, 146.40, 144.06, 130.83, 129.71, 127.81, 127.59, 124.62, 124.16, 116.88, 109.92, 45.35, 45.20, 44.08, 40.16, 33.77, 24.18; LC-MS (m/z):365.4 (ملحوظ).

20

أأأأ-6-(4-(2-(6-أيزو بروبييل بيريدين-3-يل) أسيتيل) بيرازين-1-يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل

(4-(2-(6-ISOPROPYLPYRIDIN-3-YL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

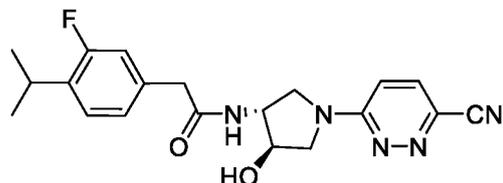


25

¹H NMR (500 MHz, d₄-ميثانول) δ 8.37 (s, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 3.89 – 3.74 (m, 6H), 3.08 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 171.68, 166.82, 160.40, 149.99, 139.81, 132.33, 130.75, 30

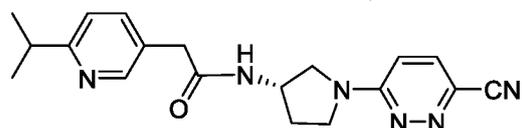
130.39, 122.01, 117.64, 112.82, 46.14, 45.18, 45.11, 42.44, 37.44, 36.98, 22.89; LC-MS (m/z): 351.4 (ملحوظ).

ب ب ب ب ب-ن-(4R، 3R)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-4-هيدروكسي بيروليدين-3-يل)-
2-(3-فلورو-4-أيزو بروبيل فينيل) أسيتاميد N-((3R,4R)-1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-4-
HYDROXYPYRROLIDIN-3-YL)-2-(3-FLUORO-4-ISOPROPYLPHENYL)ACETAMIDE 5



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.37 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LC-MS (m/z): 384.4 (ملحوظ). 10

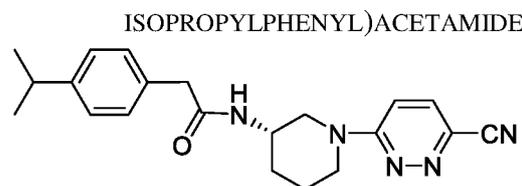
ج ج ج ج ج-ن-(S)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل) بيروليدين-3-يل)-2-(6-أيزو بروبيل بيريدين-
3-يل) أسيتاميد (S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PYRROLIDIN-3-YL)-2-(6-
ISOPROPYLPYRIDIN-3-YL)ACETAMIDE 15



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 6H); MS (m/z): 384.41 (ملحوظ), 20
383.18 (محسوب); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.48, 163.60, 156.84, 147.55, 139.04, 130.66, 127.91, 120.93, 117.68, 111.24, 52.09, 48.66, 45.05, 38.51, 34.58, 30.44, 22.32; LC-MS (m/z): 351.4 (ملحوظ).

د د د د د-ن-(4R، 3R)-1-(6-سيانو بيريدازين-3-يل)-4-هيدروكسي بيروليدين-3-يل)-2-(2-
فلورو-4-أيزو بروبيل فينيل) أسيتاميد N-((3R,4R)-1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)-4-
HYDROXYPYRROLIDIN-3-YL)-2-(2-FLUORO-4-ISOPROPYLPHENYL)ACETAMIDE 25

ي ي ي ي ي ي -N-(S) - (1- (6- سيانو بيريدازين-3-يل) بيريدين-3-يل) -2- (4- أيزو بروبييل فينيل)
 أسيتاميد (S)-N-(1-(6-CYANOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERIDIN-3-YL)-2-(4-

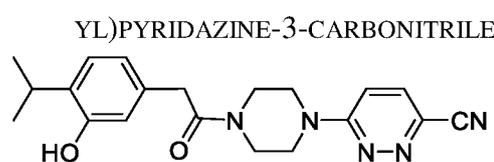


5

¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 7.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.67 (dt, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 3H), 2.89 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.23 (dd, J = 6.9, 0.8 Hz, 6H);
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.57, 158.68, 148.42, 131.82, 130.88, 129.40, 129.26, 127.31, 116.90, 110.83, 49.55, 46.27, 45.32, 43.46, 33.91, 29.75, 24.15, 22.56; LC-MS (m/z): 364.5 (M⁺+H, ملحوظ).

10

ك ك ك ك ك - (3- هيدروكسي-4- أيزو بروبييل فينيل) أسيتيل) بيرازين-1- (1-يل) بيريدازين-3-
 كربو نيتريل 6-(4-(2-(3-HYDROXY-4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-

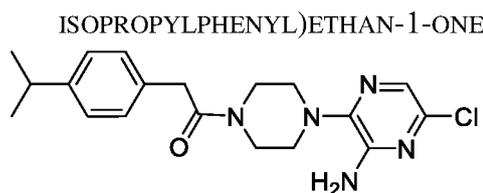


15

¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 – 6.60 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (m, 8H), 3.56 (m, 2H), 2.97 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.21, 158.64, 154.48, 138.22, 132.48, 131.10, 130.24, 127.25, 116.76, 115.26, 115.10, 110.34, 45.39, 44.42, 44.10, 41.45, 37.97, 28.93, 24.02. LC-MS (m/z): 366.5 (M⁺+H, ملحوظ).

20

ل ل ل ل ل - (3- أمينو-5- كلورو بيرازين-2-يل) بيرازين-1- (1-يل) -2- (4- أيزو بروبييل فينيل)
 إيثان-1-أون 1-(4-(3-AMINO-5-CHLOROPYRAZIN-2-YL)PIPERAZIN-1-YL)-2-(4-

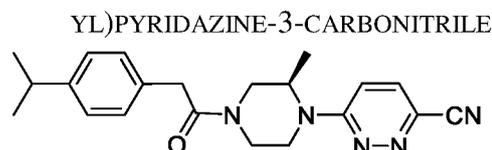


25

2H), 3.53 (m, 4H), 3.19 – 3.01 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.05, 153.56, 153.25, 141.31, 137.16, 133.08, 129.40, 125.75, 121.84, 45.77, 44.78, 44.71, 41.42, 35.72, 30.21, 24.88; LC-MS (m/z): 365.4 (M⁺+H, ملحوظ).

ق ق ق ق ق ق - (R)-6-(4-(2-(4-أيزوبروبيل فينيل) أسيتيل)-2-ميثيل بيرانزين-1-يل)بيريدازين-3-

5 كربو نيتريل (R)-6-(4-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)-2-METHYLPIPERAZIN-1-



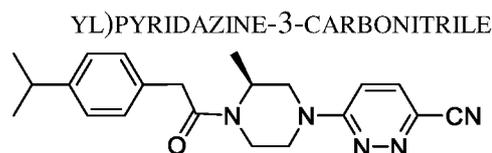
¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 4H), 6.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.82 – 4.50 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 3H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.15 – 0.96 (m, 2H). (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); ¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃) δ 170.92, 170.82, 158.20, 148.02, 131.96, 130.94, 129.87, 128.85, 128.64, 127.17, 116.83, 109.99, 100.20, 49.58, 48.94, 47.85, 45.43, 45.33, 41.40, 41.02, 40.78, 39.43, 39.05, 33.96, 33.91, 24.19, 24.16, 14.80, 14.27. (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات)

15 (الدورانية); LC-MS (m/z): 364. 2 (M⁺+H, ملحوظ).

ر ر ر ر ر - (S)-6-(4-(2-(4-أيزوبروبيل فينيل) أسيتيل)-3-ميثيل بيرانزين-1-يل)بيريدازين-3-كربو

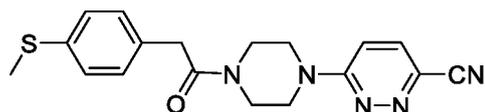
20 نيتريل (S)-6-(4-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)-3-METHYLPIPERAZIN-1-



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 4H), 6.77 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.05 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04 – 2.74 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.20, 159.10, 147.92, 131.93, 130.95, 129.76, 128.53, 127.16, 116.81, 109.74, 49.68, 48.36, 45.58, 44.36, 41.33, 40.89, 36.07, 16.91, 15.98; LC-MS (m/z): 364.2 (M⁺+H, ملحوظ).

ش ش ش ش ش - 6-(4-(2-(4-ميثيل ثيو) فينيل) أسيتيل) بيرانزين-1-يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل

6-(4-(2-(4-(METHYLTHIO)PHENYL)ACETYL)PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

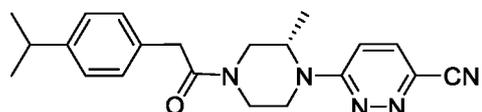


^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 6H), 3.62 (dd, $J = 6.6, 3.8$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.97, 158.61, 137.57, 131.35, 130.98, 130.12, 129.26, 127.27, 116.74, 110.17, 45.44, 44.58, 44.08, 41.19, 40.69, 16.05; LC-MS (m/z): 354.1 ($\text{M}^+\text{+H}$, ملحوظ).

5

ت ت ت ت ت - (S)-6-(4-(2-(4-إيزوبروبيل فينيل) أسيتيل)-2-ميثيل بيبيرازين-1-يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل
(S)-6-(4-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)-2-METHYLPYPERAZIN-1-

YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE



10

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 2H), 4.14 – 3.88 (m, 1H), 3.86 – 3.65 (m, 2H), 3.52 – 3.27 (m, 1H), 3.22 – 2.96 (m, 2H), 2.88 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.18 – 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.96, 170.85, 158.21, 158.17, 148.09, 148.04, 132.00, 131.96, 130.95, 129.89, 128.86, 128.65, 127.19, 116.82, 109.99, 49.59, 48.96, 47.84, 45.44, 45.34, 41.41, 41.04, 40.79, 39.44, 39.04, 33.97, 33.92, 29.92, 24.20, 24.17, 14.80, 14.27 (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); LC-MS (m/z): 364.3 ($\text{M}^+\text{+H}$, ملحوظ).

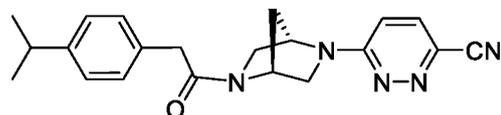
15

20

ث ث ث ث - 6-(4S, 1S)-5-(2-(4-إيزوبروبيل فينيل) أسيتيل)-2، 5-داي آزا باي سيكلو[2-1

2-1]هبتان-2-يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل - 6-((1S,4S)-5-(2-(4-ISOPROPYLPHENYL)ACETYL)-

2,5-DIAZABICYCLO[2.2.1]HEPTAN-2-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE



25

^1H NMR (400 MHz, d -كلوروفورم) δ 7.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 4H), 6.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.69 – 3.24 (m, 6H), 2.79 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.17 – 1.12 (m, 6H) (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.14, 157.16, 148.18, 147.87, 131.37, 130.96, 129.73, 128.91, 128.88, 127.24, 126.98, 116.94, 110.44,

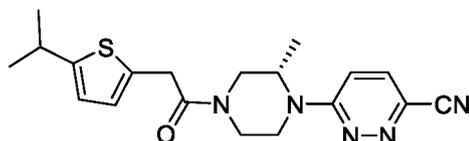
58.14, 57.59, 56.59, 55.72, 55.36, 53.71, 53.07, 42.24, 41.43, 36.69, 33.99, 33.91, 24.29, 24.23, 24.19 (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); LC-MS (m/z): 362.4 (M⁺+H, ملحوظ).

خ خ خ خ خ - (S)-6-(4-(2-(5-أيزوبروبيل ثيوفين-2-يل) أسيتيل)-2-ميثيل بيرازين-1-

يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل

METHYLPIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE

5



¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72

(t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.93 – 4.55 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.13 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.60 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 2.99

10

(m, 1H), 1.29 (m, 6H), 1.17 (m, 3H) (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); ¹³C NMR (101

MHz, CDCl₃) δ 169.77, 158.23, 153.37, 133.01, 132.86, 130.98, 129.95, 125.97, 125.85, 121.86, 116.81, 110.03, 49.85, 49.00, 47.87, 45.60, 45.45, 41.55, 39.45, 39.09, 35.84,

35.47, 30.23, 24.91, 24.85, 14.83, 14.35 (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); LC-MS

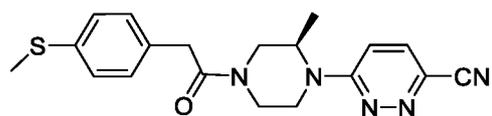
(m/z): 370.5 (M⁺+H, ملحوظ).

15

ذ ذ ذ ذ ذ (R)-6-(2-ميثيل-4-(4-(ميثيل ثيو) فينيل) أسيتيل) بيرازين-1-يل)بيريدازين-3-كربو

نيتريل

YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE



20

¹H NMR (400 MHz, d-كلوروفورم) δ 7.46 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.77 (m, 1H), 4.90 – 4.49

(m, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.13 (m, 3H) (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات

الدورانية); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.51, 158.19, 137.64, 137.57, 131.41, 130.97,

129.94, 129.44, 129.22, 127.34, 127.21, 116.81, 110.02, 49.69, 48.95, 47.83, 45.41, 45.35, 41.47, 40.83, 40.40, 39.43, 39.04, 16.17, 16.02, 14.82, 14.57 (تمت ملاحظة كلا

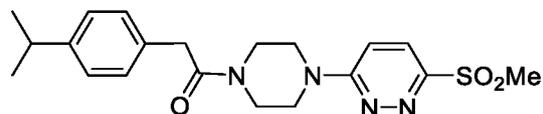
25

الأيزومرات الدورانية); LC-MS (m/z): 368.4 (M⁺+H, ملحوظ).

ض ض ض ض ض-2- (4- أيزو بروبييل فينيل)-1- (6- (ميثيل سلفونيل) بيريدازين-3-يل)

ببرازين-1-يل) إيثان-1-أون 2-(4-ISOPROPYLPHENYL)-1-(4-(6-

(METHYLSULFONYL)PYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZIN-1-YL)ETHAN-1-ONE



5

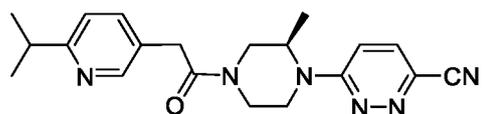
¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 6.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.56 (m, 10H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.30, 160.03, 153.98, 147.97, 131.89, 128.65, 127.21, 125.33, 111.97, 45.48, 44.80, 44.38, 41.24, 40.95, 40.91, 33.93, 24.18; LC-MS (m/z): 403.4 (M⁺+H, ملحوظ).

10

أأأأأأ (R)-6-(4-(2-(6-أيزو بروبييل بيريدين-3-يل) أسيتيل)-2-ميثيل ببرازين-1-يل)بيريدازين-3-

كربو نيتريل (R)-6-(4-(2-(6-ISOPROPYLPYRIDIN-3-YL)ACETYL)-2-METHYLPYPERAZIN-1-

YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRILE



15

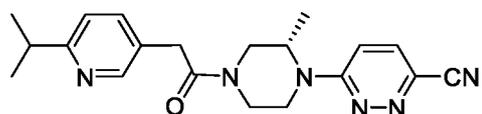
¹H NMR (400 MHz, *d*-كلوروفورم) δ 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.66 – 4.34 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.89 – 3.65 (m, 3H), 3.60 – 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (m, 3H) (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.87, 166.49, 158.19, 149.04, 137.55, 137.40, 131.03, 130.08, 120.92, 116.76, 110.07, 49.80, 48.94, 47.77, 45.41, 41.58, 39.46, 39.10, 37.54, 37.29, 36.12, 22.76, 14.93, 14.61 (تمت ملاحظة كلا الأيزومرات الدورانية); LC-MS (m/z): 365.5 (M⁺+H, ملحوظ).

20

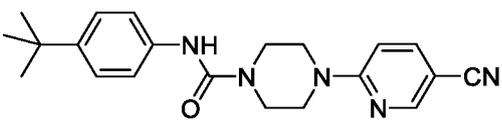
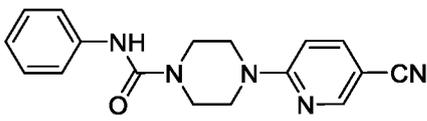
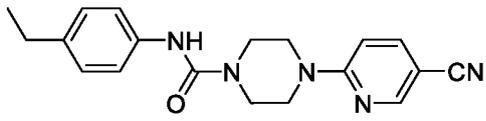
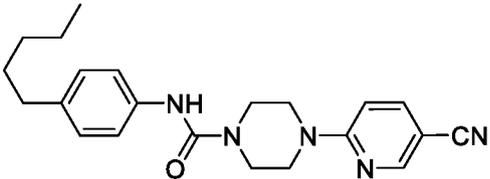
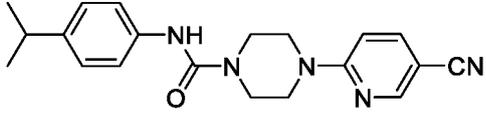
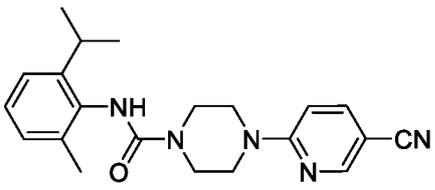
ب ب ب ب ب-6-(S)-6-(4-(2-(6-أيزو بروبييل بيريدين-3-يل) أسيتيل)-2-ميثيل ببرازين-1-

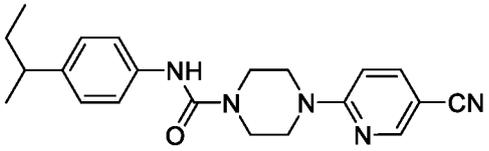
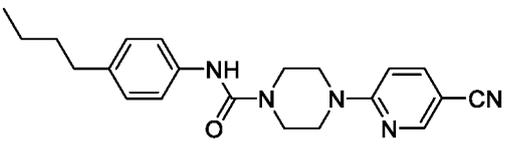
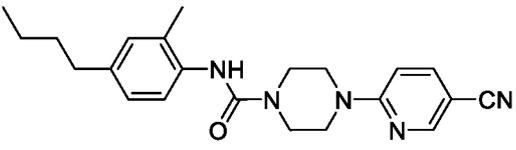
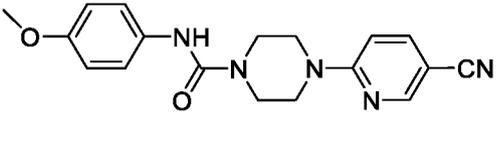
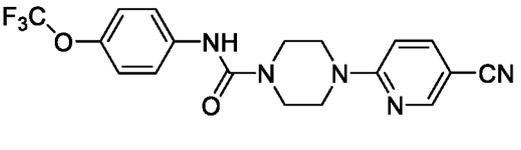
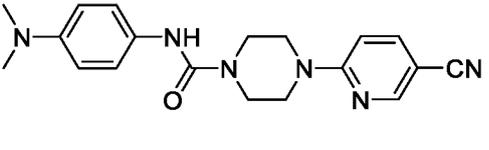
يل)بيريدازين-3-كربو نيتريل (S)-6-(4-(2-(6-ISOPROPYLPYRIDIN-3-YL)ACETYL)-2-

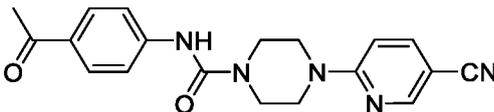
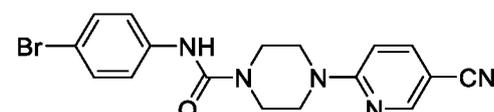
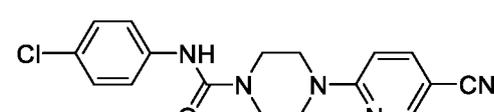
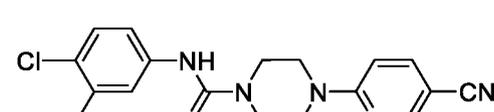
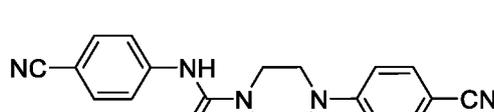
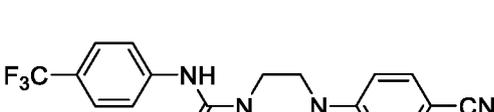
METHYLPYPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBONITRIL

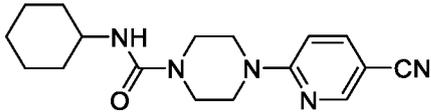
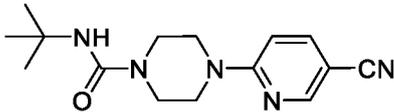
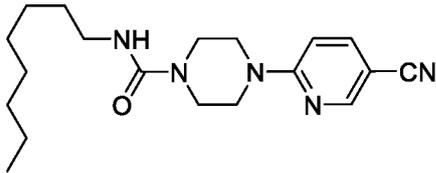
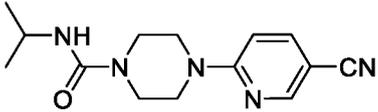
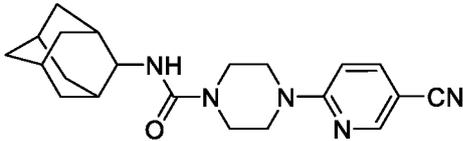
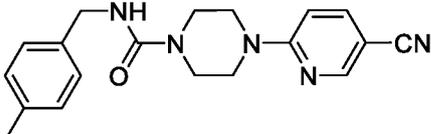


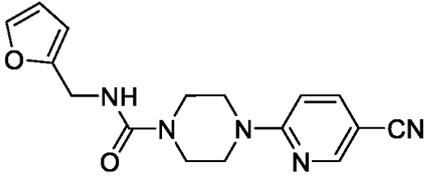
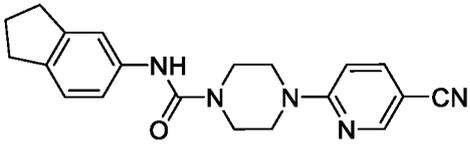
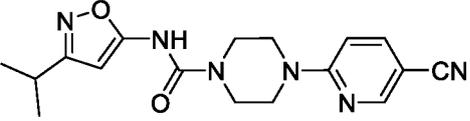
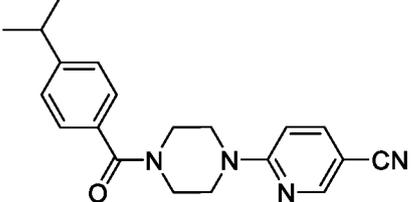
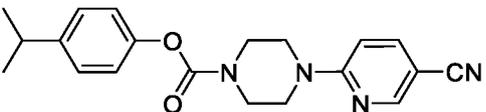
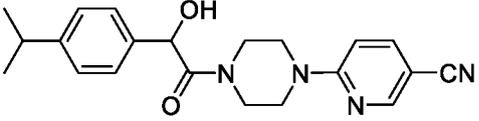
25

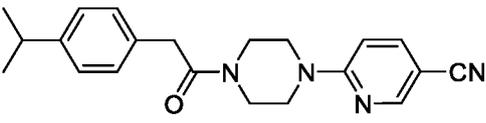
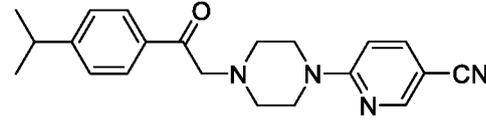
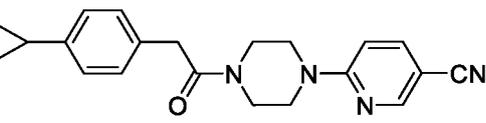
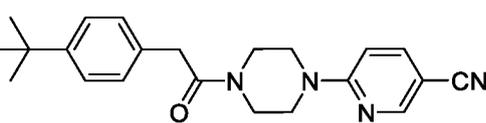
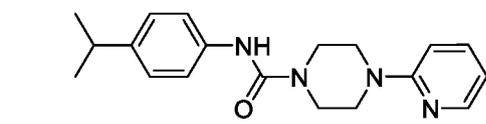
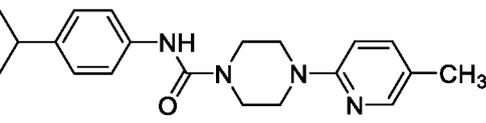
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
1	I	3.3	-	0.844		1
2	I	1.5	-	10<		2
3	I	2.5	-	10<		3
4	I	4.1	-	10<		4
5	I	2.9	-	0.994		5
6	I	2.0	-	10<		6

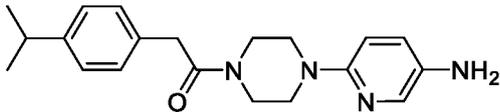
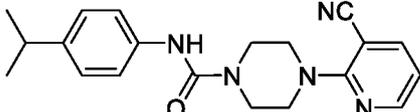
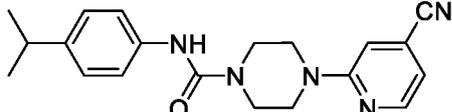
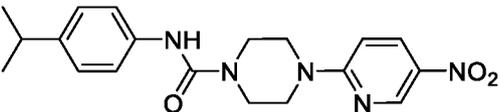
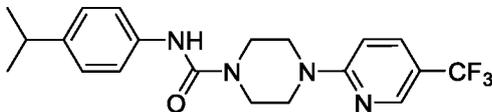
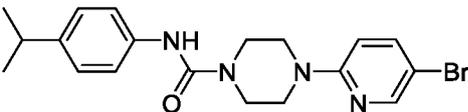
رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
I	3.4	-	0.611		7
I	3.6	-	10<		8
I	3.5	-	1.376		9
I	1.6	-	10<		10
I	2.7	-	10<		11
I	1.6	-	10<		12

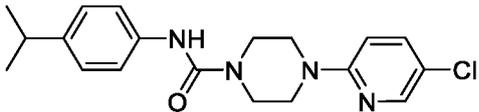
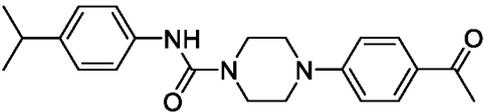
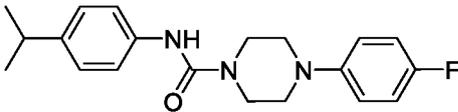
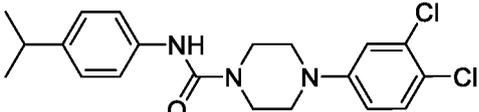
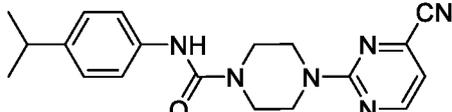
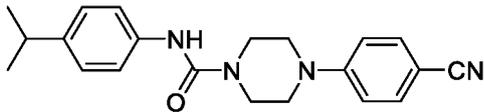
رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
I	1.5	-	10<		13
I	2.6	-	10<		14
I	2.5	-	10<		15
I	3.2	-	10<		16
I	1.6	-	10<		17
I	2.9	-	10<		18

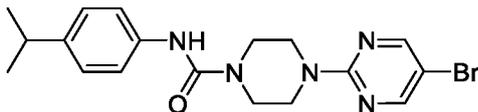
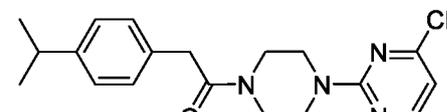
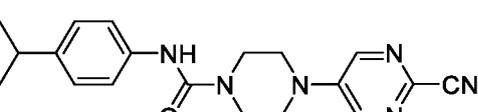
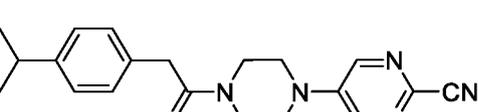
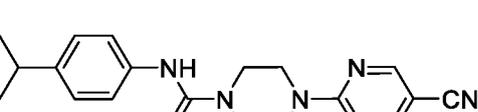
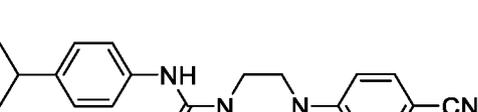
رقم بنية	طريقة تخليق رقم	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
19	I	2.4	-	10<		
20	I	1.4	-	10<		
21	I	3.7	-	10<		
22	I	1.1	-	10<		
23	I	3.1	-	10<		
24	I	2.5	-	10<		

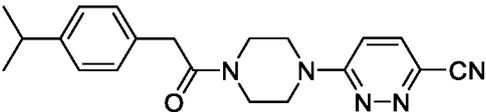
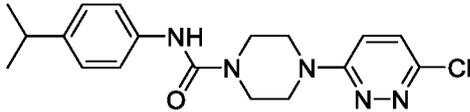
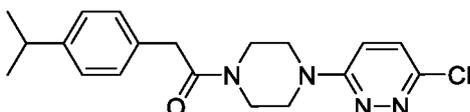
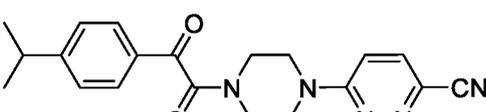
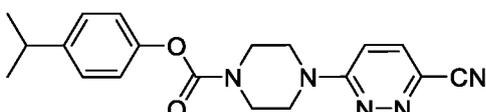
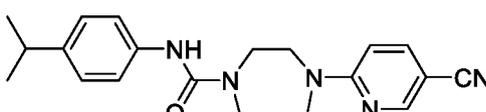
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
25	I	1.2	-	10<		
26	I	2.5	-	10<		
27	I	1.6	-	10<		
28	II	2.9	-	10<		
29	III	3.4	-	0.773		
30	II	3.2	-	1.540		

رقم تخليق طريقة	ClogP ج	Ki Morrison نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
II	3.3	3.6	0.122		31
IV	3.7	-	10<		32
II	2.9	-	0.370		33
II	3.7	43	0.08		34
XVII I	3.3	-	6.89		35
XVII I	3.8	-	3.084		36

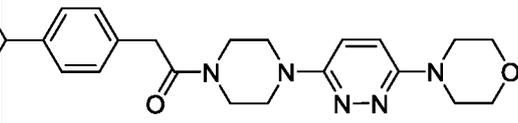
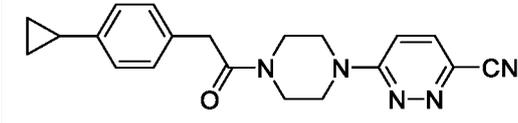
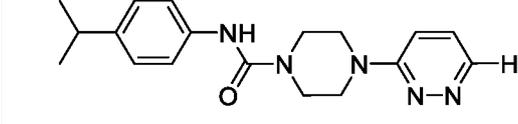
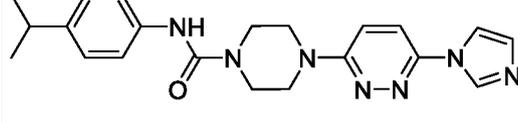
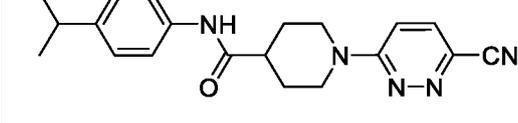
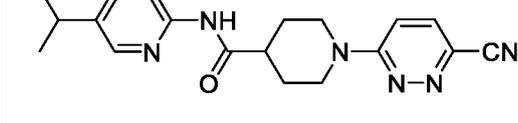
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
37	XXI V	2.9	-	10<		
38	XVII I	2.9	-	1.64		
39	XVII I	2.9	-	0.394		
40	XVII I	3.2	15	0.027		
41	XVII I	4.3	-	1.28		
42	XVII I	4.2	-	0.196		

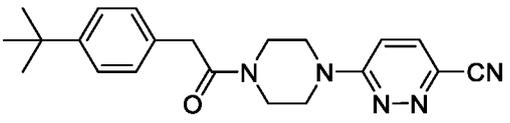
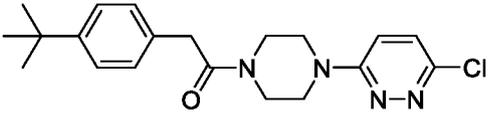
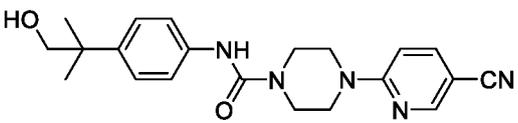
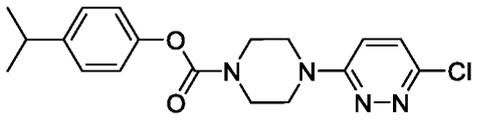
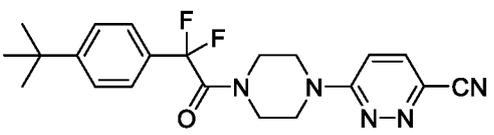
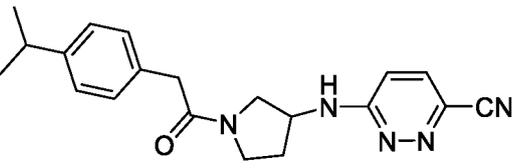
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ج ClogP	نانو مولار ب Ki Morriso n	ميكرو مولار ا IC ₅₀ Michaeli s	رقم
43	XVII I	4.1	-	0.228	
44	XVII I	4.0	-	7.35	
45	XVII I	4.5	-	2.31	
46	XVII I	5.8	-	3.52	
47	V	2.2	-	0.259	
48	XVII I	4.0	-	1.06	

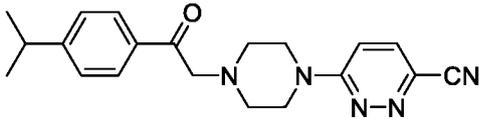
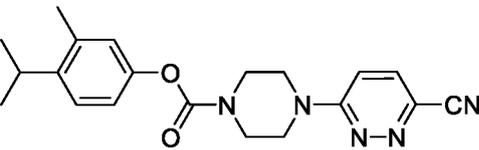
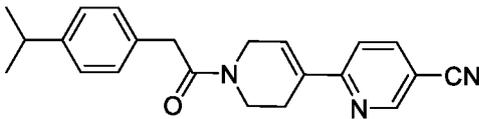
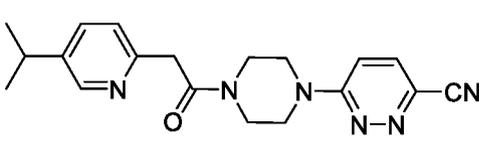
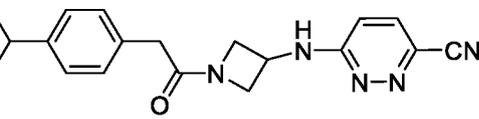
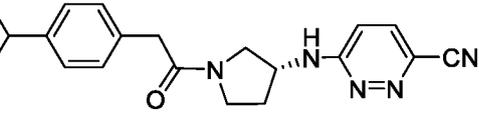
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
49	V	3.4	-	0.308		
50	VI	3.7	-	0.342		
51	V	2.2	-	0.346		
52	VI	2.7	11	0.024		
53	V	2.2	74	0.14		
54	V	1.9	4	0.008		

رقم تخليق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
VI	2.3	1	0.004		55
V	3.1	0.7	0.003		56
VI	3.5	0.22	0.0018		57
VI	1.7	-	10<		58
III	2.4	10.7	0.023		59
XXII	2.8	-	1.20		60

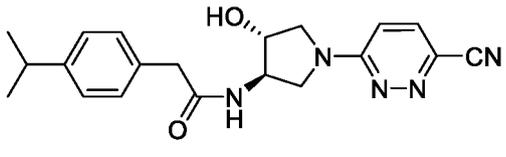
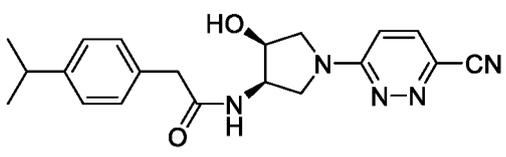
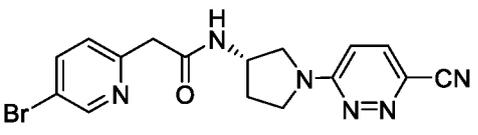
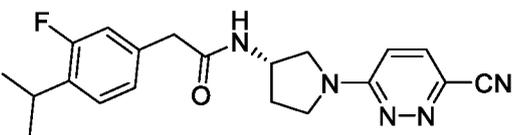
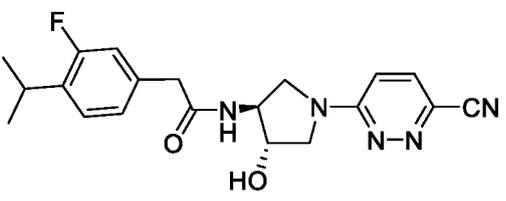
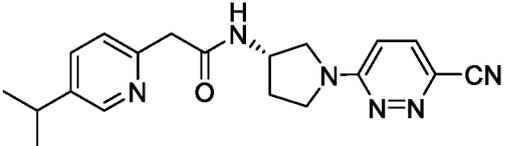
رقم بنية	IC ₅₀ ميكرو مولار أ	Ki Morriso n نانو مولار ب	ClogP ج	طريقة تخليق رقم
61	2.65	-	5.1	XVII I
62	0.157	-	4.1	V
63	10<	-	0.9	XVII I
64	10<	-	1.7	II
65	0.378	-	1.4	VIII
66	0.016	7.8	2.4	V

رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
XX	3.0	-	7.63		67
VI	1.9	2.8	0.007		68
V	2.3	-	0.441		69
XIX	2.4	-	7.02		70
IX	1.9	-	0.313		71
XV	1.3	-	10<		72

رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
VI	2.7	0.97	0.0037		73
VI	3.9	1.8	0.0064		74
I	1.5	-	10<		75
III	3.6	1.8	0.0056		76
VI	3.6	20.8	0.043		77
X	2.7	-	0.469		78

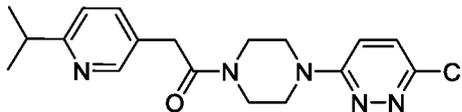
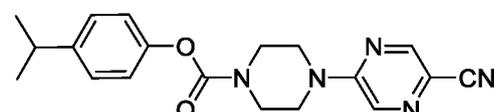
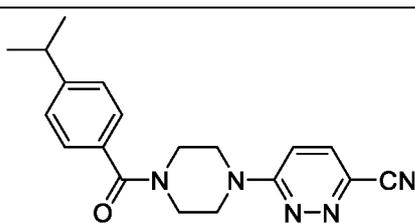
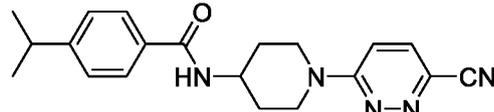
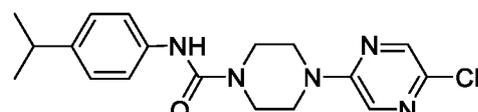
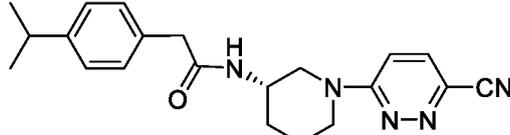
رقم بنية	طريقة تخليق رقم	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
79	IV	2.7	-	100<		
80	III	2.9	55.7	0.107		
81	XII	3.1	-	0.365		
82	XV	0.85	62.5	0.114		
83	X	3.0	-	3.04		
84	X	2.7	9.1	0.017		

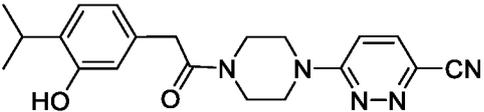
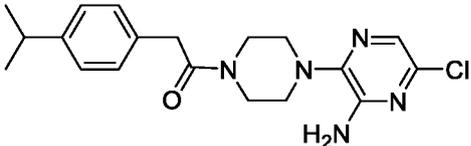
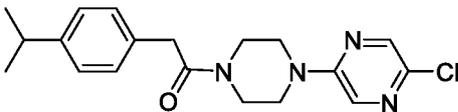
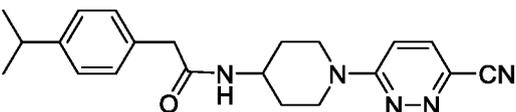
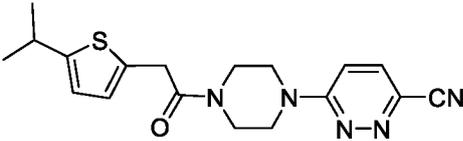
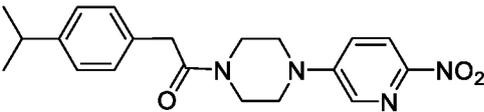
رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
85	X	1.8	7.1	0.012		
86	X	1.8	26.6	0.052		
87	X	1.6	12.3	0.023		
88	VII	2.0	36.3	0.069		
89	X	1.6	-	0.545		
90	X	2.3	28.3	0.046		

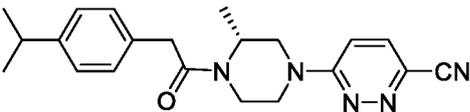
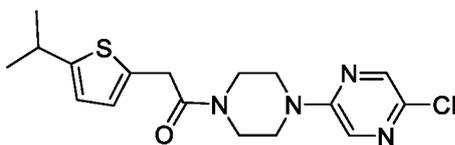
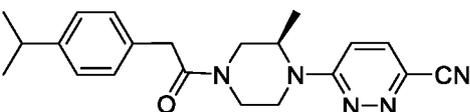
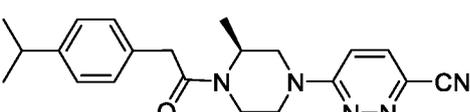
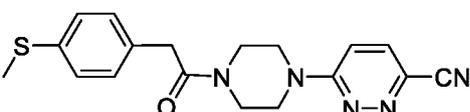
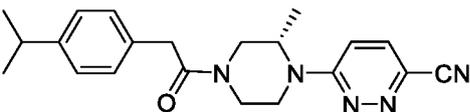
رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
X	1.6	35	0.068		91
X	1.6	40.8	0.076		92
XIII	0.1-	-	10<		93
X	2.0	1.1	0.0038		94
X	1.7	51	0.116		95
X	0.4	-	1.41		96

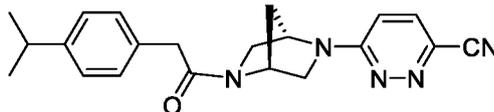
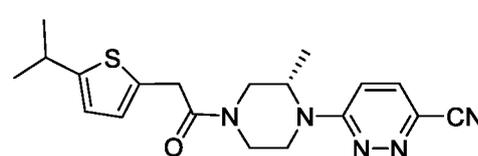
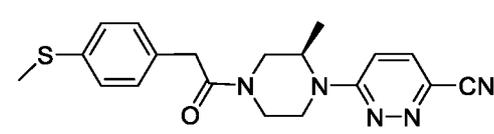
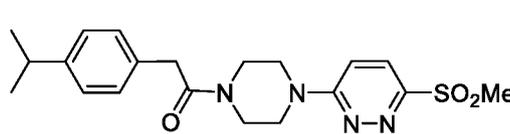
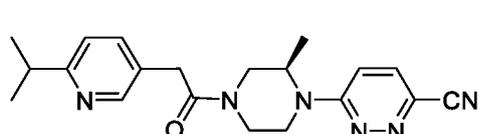
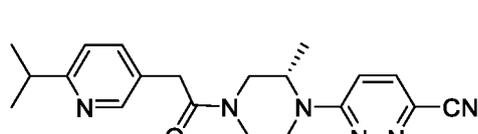
رقم تخليق طريقة	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
X	1.4	-	10<		97
XIV	1.7	-	0.365		98
XIV	1.7	-	0.367		99
X	2.0	1.5	0.005		100
XVII	1.9	-	10<		101
XVII	2.3	-	0.643		102

رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
103	X	2.2	-	10<		
104	XV	0.85	17	0.03		
105	X	1.7	44.8	0.093		
106	XV	0.4	5.9	0.504		
107	X	1.7	21.1	0.045		
108	XVI	3.0	14.1	0.029		

رقم تطبيق طريقة	ClogP ج	Ki Morrison نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
XI	2.0	8.1	0.0078		10 9
III	2.8	33.7	0.06		11 0
VI	1.9	-	10<		11 1
X	1.6	-	10<		11 2
VIII	3.2	21	0.044		11 3
X	2.4	-	0.682		11 4

رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
115	XI	1.5	-	10<		
116	VI	3.7	12.5	0.024		
117	VI	3.7	1.8	0.006		
118	X	1.5	5.0	0.335		
119	XXI	2.0	3.3	0.01		
120	VI	3.6	0.64	0.003		

رقم بنية	طريقة تخليق رقم	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
12 1	X	2.9	1.4	0.0059		
12 2	XXI	3.3	4.1	0.011		
12 3	X	2.9	0.13	0.002		
12 4	X	2.9	1.1	0.004		
12 5	VI	1.5	-	10<		
12 6	X	2.9	0.09	0.001		

رقم بنية	طريقة تخليق رقم	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
127	X	1.2	-	10<		
128	XXI	2.5	1.3	0.006		
129	X	2.0	22.4	0.04 (22.4)		
130	VI	1.9	-	10<		
131	XV	1.4	9	0.022		
132	XV	1.4	12.6	0.03		

رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
133	XXII I	2.6	9.7	0.017		
134	XXII I	2.6	10.6	0.024		
135	X	2.0	38	0.06		
136	X	3.4	2.4	0.008		
137	X	3.4	0.27	0.002		
138	III	3.0	7.6	0.012		

رقم بنية	رقم طريقة تخليق	ClogP ج	Ki Morriso n نانو مولار ب	IC ₅₀ Michaeli s ميكرو مولار أ	بنية	رقم
139	III	3.0	4.7	0.011		
140	X	3.3	1	0.004		
141	X	3.3	1.7	0.006		
142	X	1.9	1.5	-		
143	X	3.2	1.6	-		
144	X	2.5	2.5	-		

رقم بنية	IC ₅₀ ميكرو مولار أ	Ki Morriso n نانو مولار ب	ClogP ج	طريقة تخليق رقم
14 5	-	1.5	2.5	X
14 6	10<	-	1.8	X

أ نسبة نشاط Michaelis Menten = $((X/IC_{50})+1)/100$

ب ثابت Morrison، نسبة الفاعلية = $Vo*(1-(((Et+X+(Ki*(1+(S/Km)))))-(((Et+X+(Ki*(1+(S/Km))))^2)-4*Et*X)^{0.5})/(2*Et))$

ج ClogP محسوبة باستخدام ChemBioDraw Ultra 14.0

ط 5 المراجع

Leonardi, R.; Zhang, Y. M.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Coenzyme A: back in action. *Prog. Lipid Res.* 2005, 44, 125-153

Jackowski, S.; Rock, C. O. Regulation of coenzyme A biosynthesis. *J. Bacteriol.* 1981, 148, 926-932

Zhou, B.; Westaway, S. K.; Levinson, B.; Johnson, M. A.; Gitschier, J.; Hayflick, S. J. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat. Genet.* 2001, 28, 345-349

Zhang, Y. M.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Feedback regulation of murine pantothenate kinase 3 by coenzyme A and coenzyme A thioesters. *J. Bio. Chem.* 2005, 280, 32594-32601

Rock, C. O.; Karim, M. A.; Zhang, Y. M.; Jackowski, S. The murine pantothenate kinase (Pank1) gene encodes two differentially regulated pantothenate kinase isozymes. *Gene* 2002, 291, 35-43

- Johnson, M. A.; Kuo, Y. M.; Westaway, S. K.; Parker, S. M.; Ching, K. H.; Gitschier, J.; Hayflick, S. J. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004, 1012, 282-298
- Kotzbauer, P. T.; Truax, A. C.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. *J. Neurosci.* 2005, 25, 689-698
- Kuo, Y. M.; Duncan, J. L.; Westaway, S. K.; Yang, H.; Nune, G.; Xu, E. Y.; Hayflick, S. J.; Gitschier, J. Deficiency of pantothenate kinase 2 (Pank2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia. *Hum. Mol. Genet.* 2005, 14, 49-57
- Garcia, M.; Leonardi, R.; Zhang, Y. M.; Rehg, J. E.; Jackowski, S. Germline deletion of pantothenate kinases 1 and 2 reveals the key roles for CoA in postnatal metabolism. *PloS one* 2012, 7, e40871
- Leonardi, R.; Rehg, J. E.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Pantothenate Kinase 1 is required to support the metabolic transition from the fed to the fasted state. *PloS one* 2010, 5, e11107
- Leonardi, R.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Pank1 deletion in leptin-deficient mice reduces hyperglycaemia and hyperinsulinaemia and modifies global metabolism without affecting insulin resistance. *Diabetologia* 2014, 57, 1466-1475
- Sabatti, C.; Service, S. K.; Hartikainen, A. L.; Pouta, A.; Ripatti, S.; Brodsky, J.; Jones, C. G.; Zaitlen, N. A.; Varilo, T.; Kaakinen, M.; Sovio, U.; Ruukonen, A.; Laitinen, J.; Jakkula, E.; Coin, L.; Hoggart, C.; Collins, A.; Turunen, H.; Gabriel, S.; Elliot, P.; McCarthy, M. I.; Daly, M. J.; Jarvelin, M. R.; Freimer, N. B.; Peltonen, L. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nature Genet.* 2009, 41, 35-46
- Sharma, L. K.; Leonardi, R.; Lin, W.; Boyd, V. A.; Goktug, A.; Shelat, A. A.; Chen, T.; W.; Jackowski, S.; Rock, C. O., A High-Throughput Screen Reveals New Small-Molecule Activators and Inhibitors of Pantothenate Kinases *J. Med. Chem.* 2015, 58, 1563-1568
- Shultz, M. D. Setting expectations in molecular optimizations: Strengths and limitations of commonly used composite parameters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 5980-5991
- Leeson, P. D.; Springthorpe, B.: The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007, 6, 881-890
- يتضح للماهرين في المجال أنه يمكن إجراء العديد من التعديلات والتغيرات في الاختراع الحالي دون

الابتعاد عن مجال الاختراع. سوف تتضح تجسيديات أخرى للاختراع للماهرين في المجال من الأخذ في الاعتبار المواصفة وممارسة الاختراع الذي تم الكشف عنه في هذه الوثيقة. يتضح أن المواصفة والأمثلة تعد توضيحية فقط، مع الإشارة إلى فحوى ومجال الاختراع الحقيقي بواسطة عناصر الحماية التالية.

5

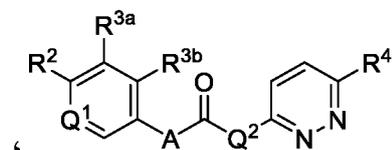
قائمة التتابع:

"أ"	درجة الحرارة درجة مئوية	
"ب"	[المركب] ميكرومولار	
"ج"	Khalf	
"د"	ميكرومولار	10
"هـ"	IC50	
"و"	نشاط المائدة المقارنة %	
"ز"	درجة مئوية	
"ح"	داى ميثيل سلفوكسيد	
"ط"	hPank3	15
"ي"	اكتين actin	
"ك"	المركب	
"ل"	شدة النطاق النسبية %	
"م"	عينة المقارنة	
"ن"	[بانثوئينات] ميكرومولار	20
"س"	إجمالي بيكو مول من الإنزيم المشترك A / 10 7 خلية	
"ع"	إجمالي بيكو مول من الإنزيم المشترك A / مجم الكبد	
"ف"	بان + Reg	
"ص"	بدون Pan	
"ق"	المركب 30 مجم/كجم	25
"ر"	نكر	

ns	"ش"	
PZ-2891 (مجم/كجم)	"ت"	
النسبة المئوية لعينة المقارنة	"ث"	
إجمالي الإنزيم المشترك A للكبد (بيكو مول/مجم الوزن في حالة الرطوبة)	"خ"	
الأنتى	"ذ"	5
جلوكوز (مجم/ديسي لتر)	"ض"	
زمن قياس الجلوكوز بالساعة	"أ1"	
10 مجم/كجم 2891	"ب1"	
إجمالي الإنزيم المشترك A مقدم الدماغ (بيكو مول/مجم الوزن في حالة الرطوبة)	"ج1"	

عناصر الحماية

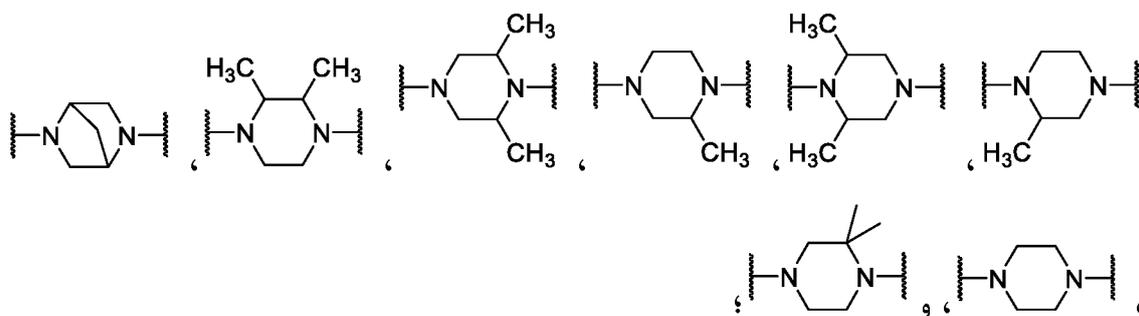
1- مركب له بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



حيث A هي CH₂؛

حيث Q¹ هي CH؛ وحيث R² تكون مختارة من -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8، acyclic alkyl C2-C8، ألكنيل غير حلقي C2-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8، C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل C1-C8 alkoxyhaloalkyl، C1-C8 سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل cyclopropyl، وسايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل C1-C4 alky، و C1-C4 ألكوكسي C1-C4 alkoxy؛ أو

حيث Q¹ هي N؛ وحيث يتم اختيار R² من هالوجين halogen، -SCH₃، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8، acyclic alkyl C1-C8، C2-C8 ألكنيل غير حلقي C2-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8، C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل C1-C8 alkoxyhaloalkyl، C1-C8 سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل cyclopropyl، وسايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من -OH، C1-C4 ألكيل C1-C4 alky، و C1-C4 ألكوكسي C1-C4 alkoxy؛ حيث Q² هي بنية يتم اختيارها من:

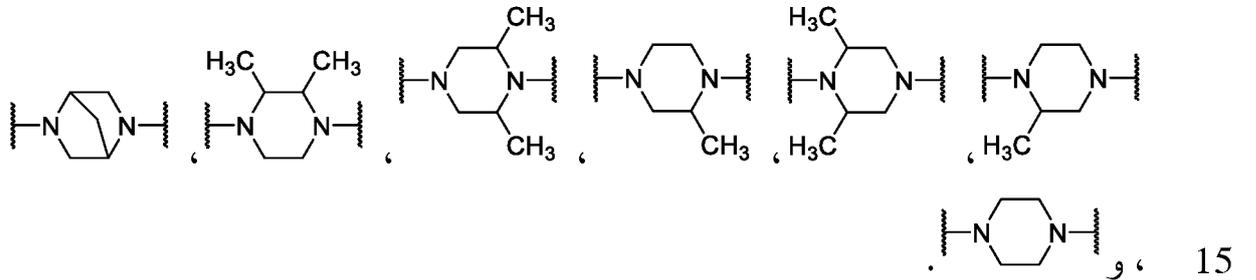


20

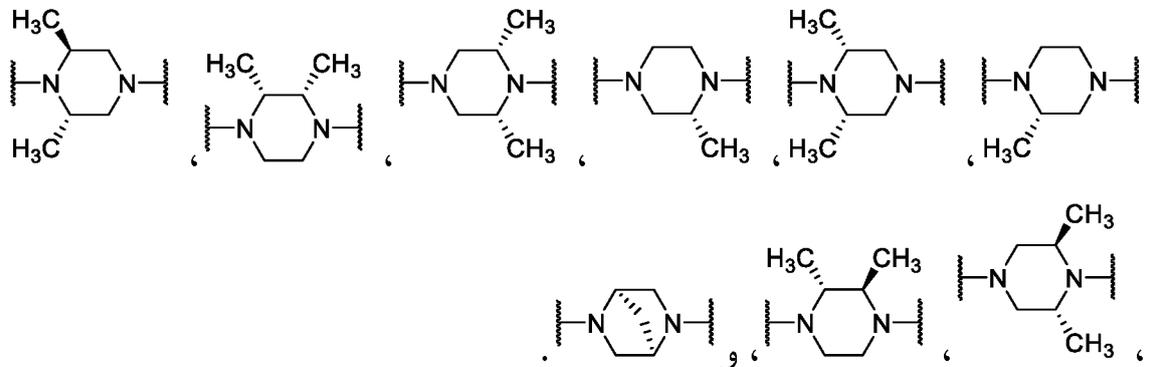
حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين hydrogen، هالوجين halogen،
 $-OH$ ، $C1-C4$ ألكوكسي $C1-C4$ alkoxy، و $C1-C4$ ألكيل $C1-C4$ alkyl؛ و
 حيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين hydrogen، هالوجين halogen، $-CN$ ، SO_2NH_2 ، SO_2CH_3 ،
 NO_2 ، و SO_2CF_3

5 أو ملح منه مقبول صيدليًا pharmaceutically acceptable salt.

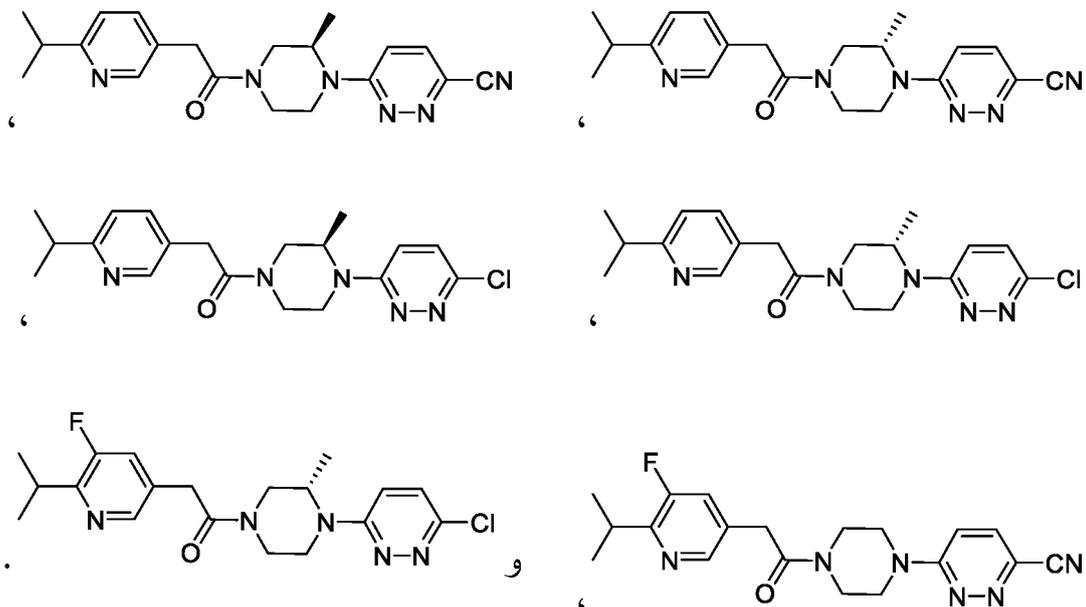
2- المركب طبقًا لعنصر الحماية 1، حيث تكون Q^1 هي CH ويتم اختيار R^2 من $C2-C8$ ألكيل
 غير حلقي $C2-C8$ acyclic alkyl، $C2-C8$ ألكنيل غير حلقي $C2-C8$ acyclic alkenyl،
 مونو هالو ألكيل $C1-C8$ monohaloalkyl، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل $C1-C8$ polyhaloalkyl،
 وسايكلو بروبييل cyclopropyl؛ أو حيث تكون Q^1 هي N ويتم اختيار R^2 من هالوجين halogen،
 $C1-C8$ ألكيل غير حلقي $C1-C8$ acyclic alkyl، $C2-C8$ ألكنيل غير حلقي $C2-C8$ acyclic
 alkenyl، $C1-C8$ مونو هالو ألكيل $C1-C8$ monohaloalkyl، $C1-C8$ بولي هالو ألكيل $C1-C8$
 polyhaloalkyl، وسايكلو بروبييل cyclopropyl؛ وحيث تكون Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



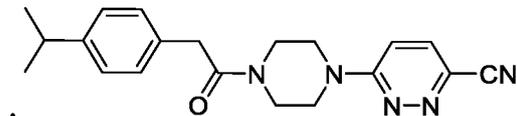
3- المركب طبقًا لعنصر الحماية 1، حيث تكون Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:



8- المركب طبقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار المركب من:

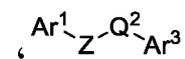


9- المركب طبقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المركب:

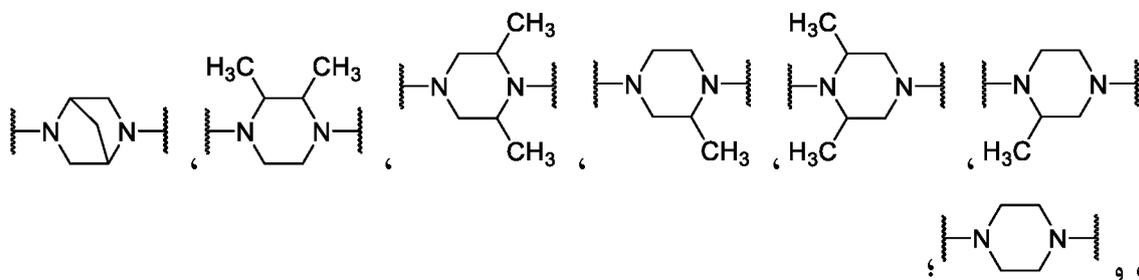


5

10- مركب له بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



حيث تكون Q² هي بنية يتم اختيارها من:



10

حيث تكون Z هي CH₂CO؛

حيث يتم اختيار Ar^1 من فينيل phenyl وأريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl وبه استبدال بـ 1، أو 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين halogen، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8 acyclic alkyl، C1-C8 hydroxyalkyl ألكيل غير حلقي C2-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 ألكيل هيدروكسي C1-C8 hydroxyalkyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي C1-C8 alkoxy، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي C1-C8 monohaloalkoxy، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي C1-C8 polyhaloalkoxy، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي C1-C8 acyclic alkylamino، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو (C1-C8)(C1-C8)، dialkylamino، (C1-C8) ألكيل غير حلقي (C1-C8) ألكوكسي، وسايكلو بروبيل cyclopropyl؛ و

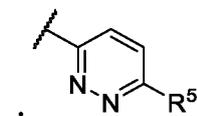
حيث Ar^3 هي بنية يتم اختيارها من:



حيث يتم اختيار R^5 ، إن وجدت، من CN، هالوجين halogen، -NO₂، -SO₂CH₃، وSO₂NH₂، أو ملح منه مقبول صيدليًا pharmaceutically acceptable salt.

11- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث يتم اختيار Ar^1 من فينيل phenyl وأريل غير متجانس أحادي الحلقات monocyclic heteroaryl وبه استبدال بـ 1 أو 2 من مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من هالوجين halogen، -NO₂، -CN، -OH، -SH، -NH₂، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8 acyclic alkyl، C2-C8 ألكينيل غير حلقي C2-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 hydroxyalkyl ألكيل هيدروكسي C1-C8 hydroxyalkyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي C1-C8 alkoxy، C1-C8 مونو هالو ألكوكسي C1-C8 monohaloalkoxy، C1-C8 بولي هالو ألكوكسي C1-C8 polyhaloalkoxy، C1-C8 ألكيل أمينو غير حلقي C1-C8 acyclic alkylamino، (C1-C8)(C1-C8) داي ألكيل أمينو (C1-C8)(C1-C8) dialkylamino، (C1-C8) ألكيل غير حلقي (C1-C8) ألكوكسي، وسايكلو بروبيل cyclopropyl.

12- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث تكون Ar^3 :



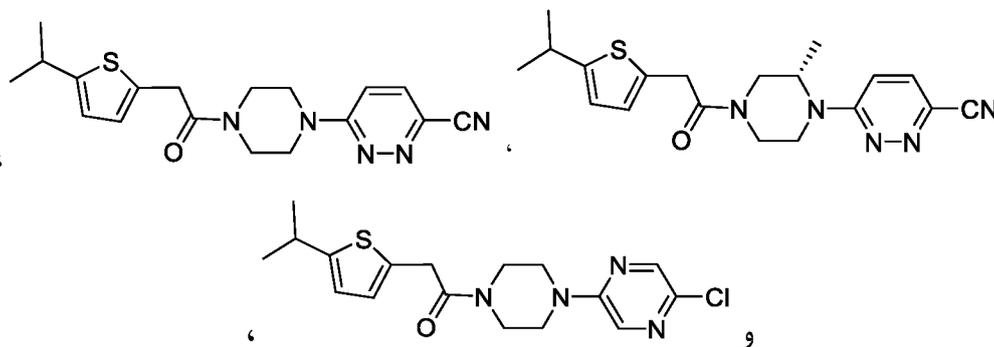
5 13- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث تكون R^5 هي CN.

14- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث تكون R^5 هي -Cl.

15- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث تكون R^5 مختارة من هالوجين halogen، $-NO_2$ ،

10 SO_2NH_2 ، و SO_2CH_3 .

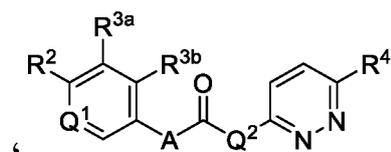
16- المركب طبقاً لعنصر الحماية 10، حيث يكون المركب مختار من:



15 أو ملح منه مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable salt.

17- مركب مخصص للاستخدام لعلاج اضطراب مرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز pantothenate

kinase، حيث يكون للمركب بنية تم التعبير عنها بواسطة الصيغة:



20 حيث A هي CH_2 ؛

حيث Q^1 هي CH؛ وحيث R^2 تكون مختارة من $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8، acyclic alkyl C2-C8 ألكنيل غير حلقي C2-C8، C1-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل، C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل C1-C8 alkoxyhaloalkyl، سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، C1-C4 ألكيل C1-C4 alky، و C1-C4 ألكوكسي C1-C4 alkoxy؛ أو

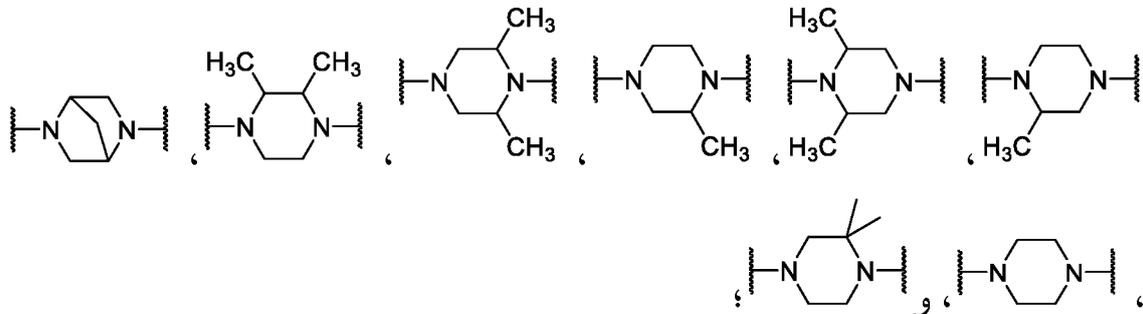
5

حيث Q^1 هي N؛ وحيث يتم اختيار R^2 من هالوجين halogen، $-SCH_3$ ، C1-C8 ألكيل غير حلقي C1-C8، C1-C8 acyclic alkyl، C2-C8 ألكنيل غير حلقي C2-C8، C1-C8 acyclic alkenyl، C1-C8 مونو هالو ألكيل C1-C8 monohaloalkyl، C1-C8 بولي هالو ألكيل C1-C8 polyhaloalkyl، C1-C8 ألكوكسي هالو ألكيل C1-C8 alkoxyhaloalkyl، سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane، حيث يتم استبدال سايكلو بروبيل cyclopropyl، سايكلو بيوتيل cyclobutyl، وأوكسيتين oxetane على نحو اختياري ب 1، 2، أو 3 مجموعات تم اختيار كل منها على حدة من $-OH$ ، C1-C4 ألكيل C1-C4 alky، و C1-C4 ألكوكسي C1-C4 alkoxy؛

10

حيث Q^2 هي بنية يتم اختيارها من:

15



حيث يتم اختيار كل من R^{3a} و R^{3b} على حدة من الهيدروجين hydrogen، هالوجين halogen، $-OH$ ، C1-C4 ألكوكسي C1-C4 alkoxy، و C1-C4 ألكيل C1-C4 alky؛ و حيث يتم اختيار R^4 من الهيدروجين hydrogen، هالوجين halogen، $-CN$ ، SO_2CH_3 ، SO_2NH_2 ، NO_2 ، و SO_2CF_3

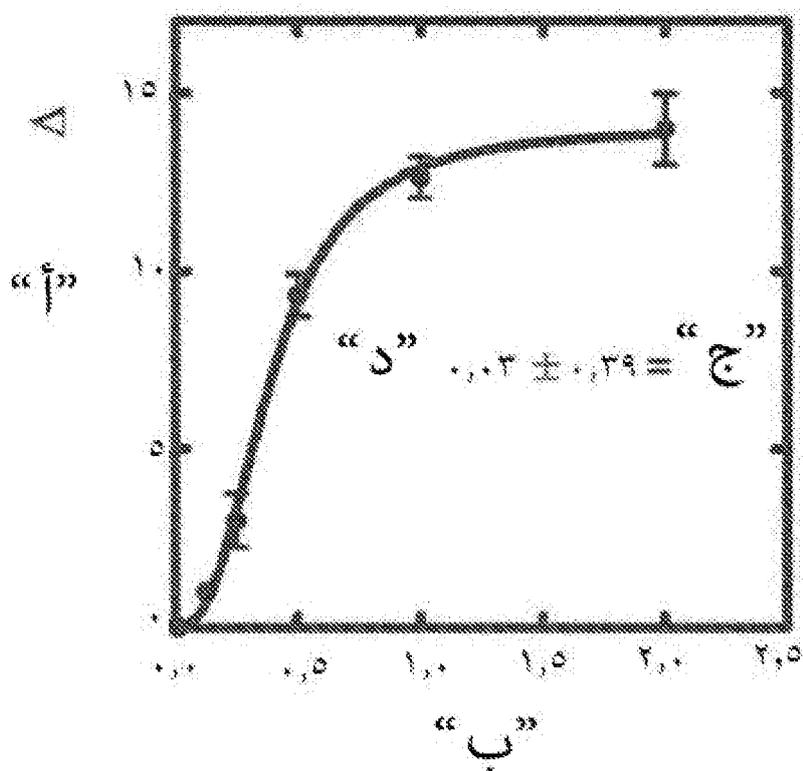
20

أو ملح منه مقبول صيدلانياً pharmaceutically acceptable salt.

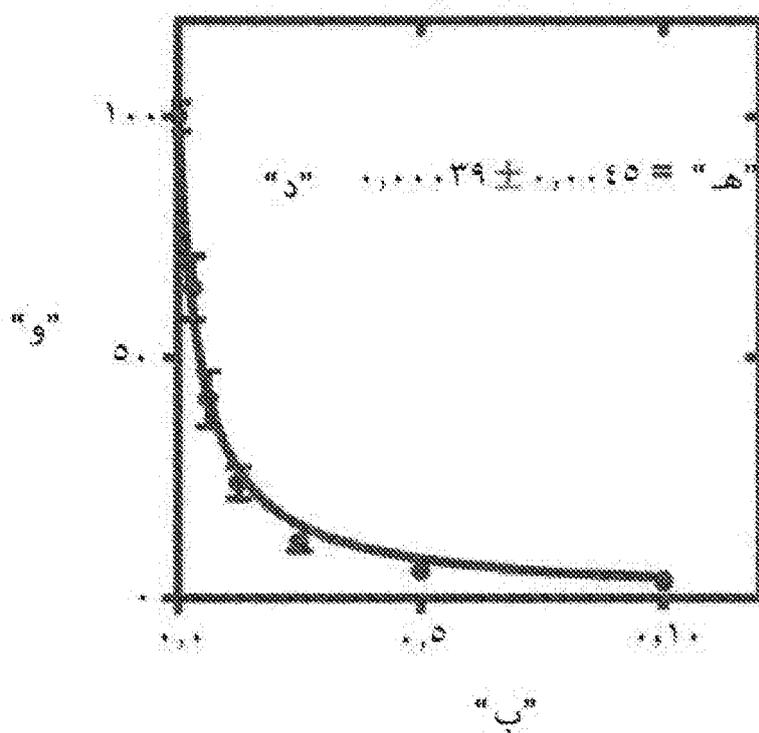
18- المركب المخصص للاستخدام من عنصر الحماية 17، حيث يكون الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز pantothenate kinase مرتبطاً بإنزيم مشترك A A coenzyme غير منتظم و/أو مرتفع مما يؤدي إلى فرط سكر الدم hyperglycemia.

5 19- المركب المخصص للاستخدام من عنصر الحماية 17، حيث يكون الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز pantothenate kinase مرتبطاً بقصور في بانتوثينات كيناز pantothenate kinase أو الإنزيم المشترك A A coenzyme مما يؤدي إلى التنكس العصبي neurodegeneration.

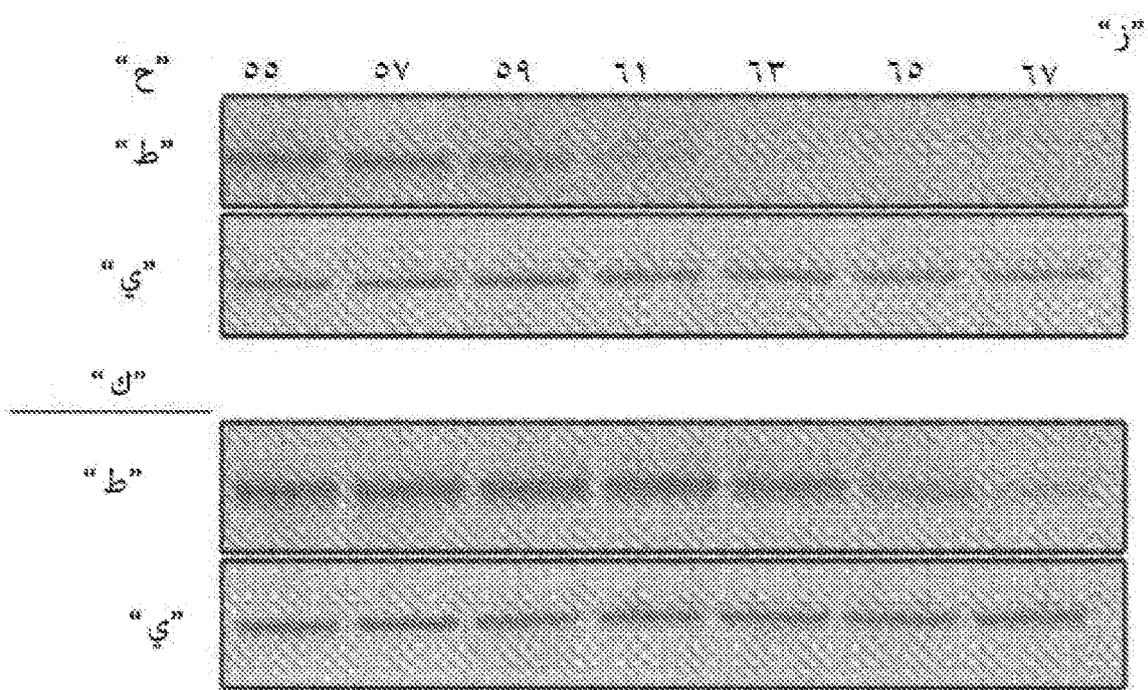
10 20- المركب المخصص للاستخدام من عنصر الحماية 17، حيث يكون الاضطراب المرتبط بنشاط بانتوثينات كيناز pantothenate kinase مختار من التنكس العصبي المرتبط بانتوثينات كيناز Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) وداء السكري diabetes.



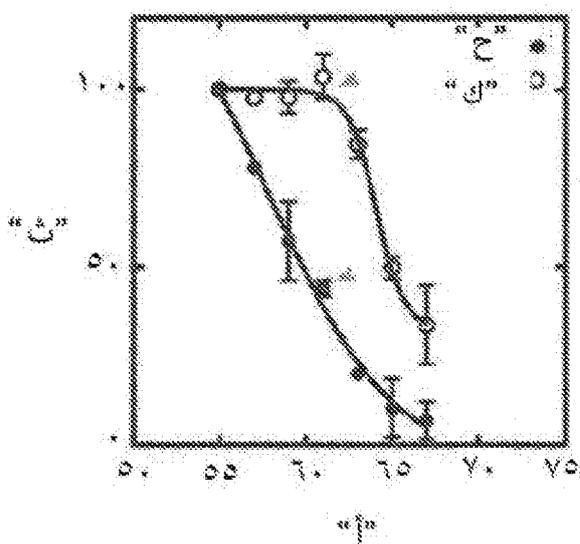
النكل 1



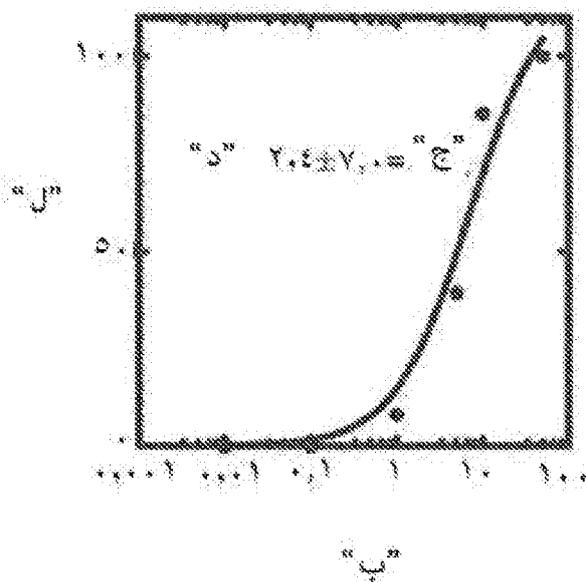
الشكل ٢



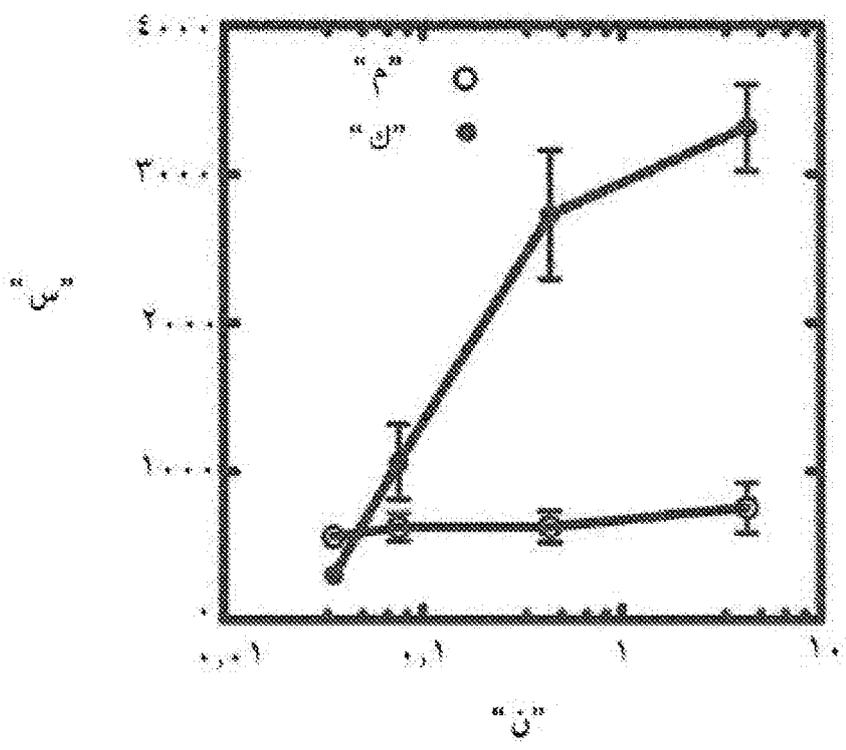
الشكل ١٣



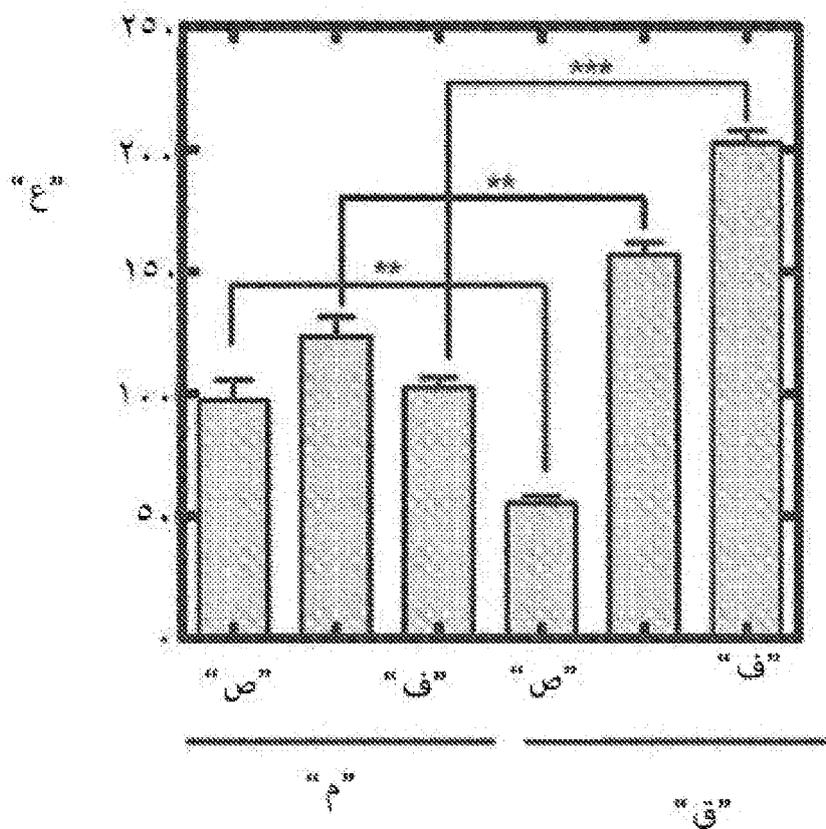
الشكل 3 ب



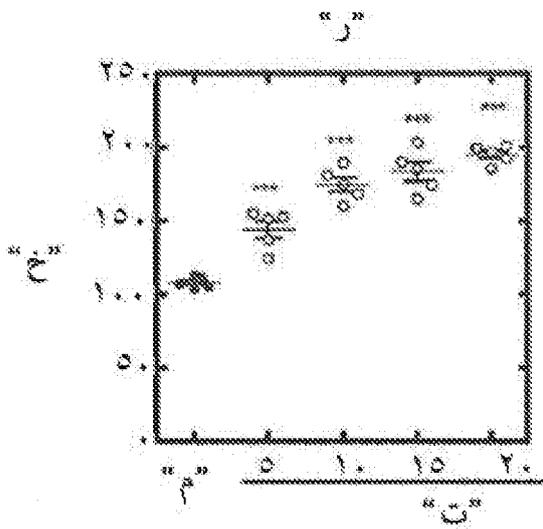
الشكل 3 ج



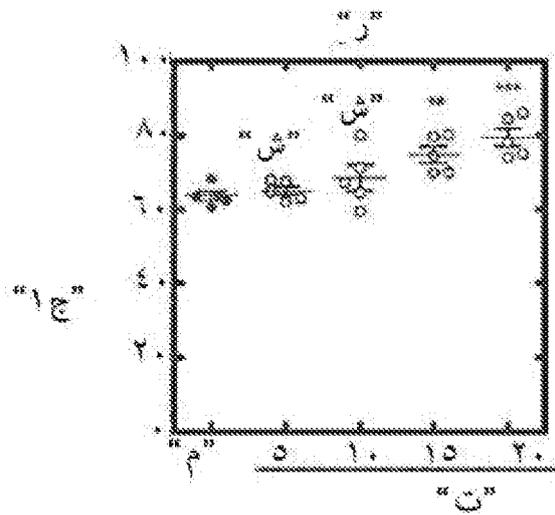
الشكل ٤



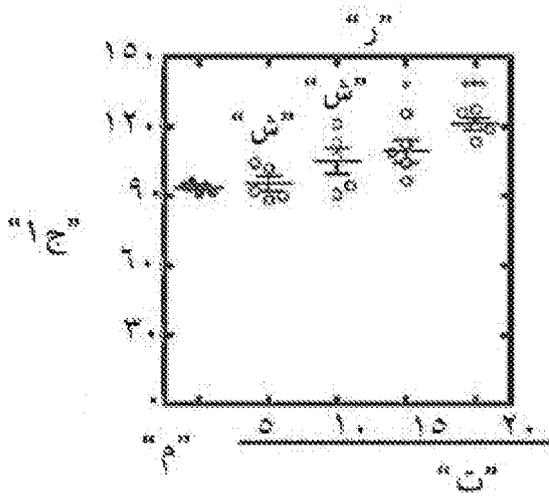
الشكل ٥



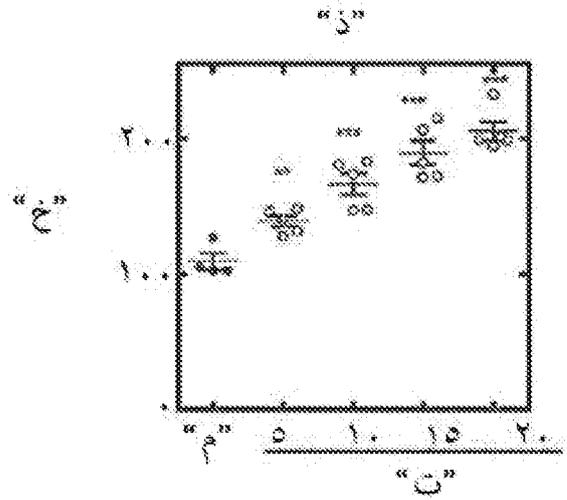
الشكل أ



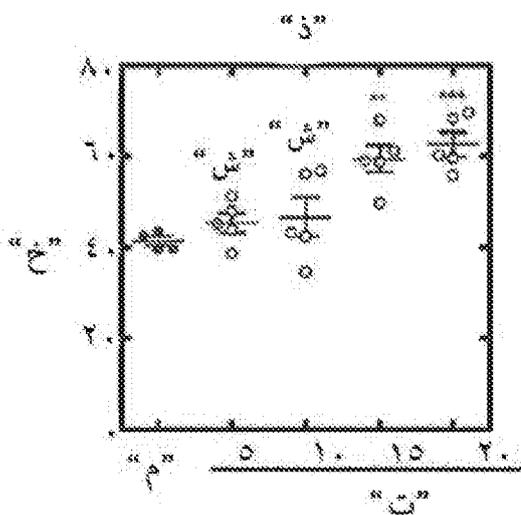
الشكل ب



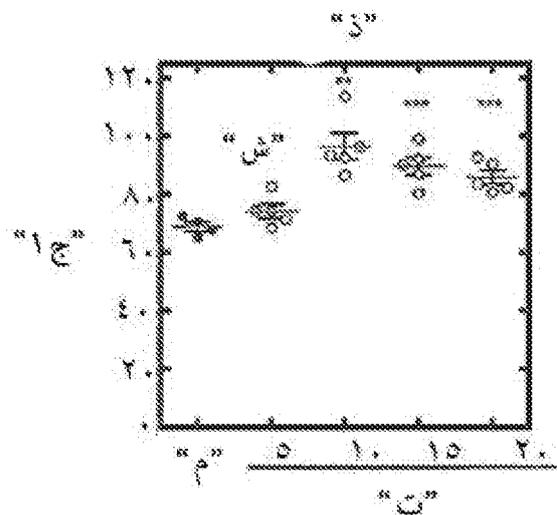
الشكل ٦ ج



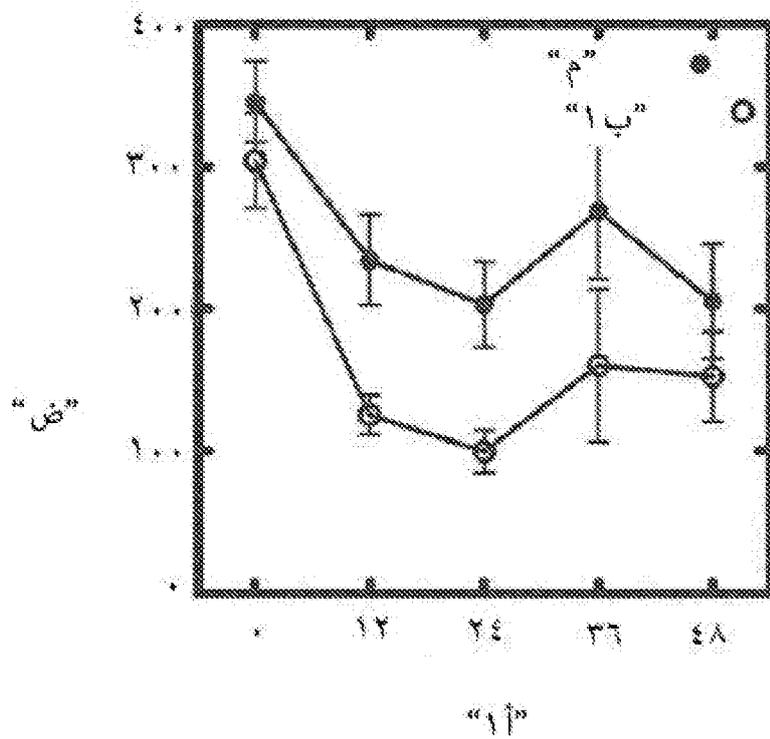
الشكل ٦ د



الشكل 6 هـ



الشكل 6 و



الشكل ٧



مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA