مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٢٥٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٠/٠٨/٢٠ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٩/٠٨/١١ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: هوي- فانج تشانج، ايفيون فيليبس
[73] مالك البراءة : استرازينيكا ايه بي
عنوانه: سوديرتالجي، اس إي- ١٥١ ٨٥، السويد
جنسيته: سويدية
[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٤٢٥٠٢١٢
[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٥/٠٥/٢٣ هـ
الموافق : ٢٠٠٤/٠٧/١١ م

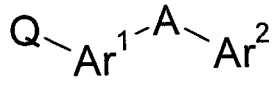
[51] التصنيف الدولي (IPC^8) : C07D 496/00
[56] المراجع:
WO ١/٦٦٥٤٦ ٢٠٠١/٠٩/٠٣م

اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي

[54] اسم الاختراع: مشتقات سبيرو [١- أزابای سيكلو [٢، ٢، ٢] أوكتان - ٣، ٥ - أوكسازوليدين] - ٢- أون] ذات ألفة لمستقبلة الفا ٧ نيكوتينيك أسيتيلكولين

Spiro [1-azabicyclo [2.2.2]octane-3,5'-oxazolidin-2'-one] derivatives with affinity to the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor

[57]الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة I:-



I

وأملاح منها مقبولة صيدلانياً حيث: Q و Ar^1 و A و Ar^2 كما تم وصفها في المواصفات، وتركيبات دوائية وتوليفات تحتوي عليها، وطرق لاستخدامها في علاج الأمراض والحالات إما بمفردها أو في تركيبة مع مركبات نشطة علاجياً أو مواد وعمليات ومواد وسيطة تستخدم في تحضيرها، واستخدامها كأدوية للعلاج، واستخدامها في تصنيع أدوية واستخدامها في الأغراض التشخيصية والتحليلية diagnostic and analytic purposes.

مشتقات سبيرو [١- أزاباى سيكلو [٢، ٢، ٢] أوكتان - ٣، ٥ - أوكسازوليدين] - ٢- أون] ذات ألفة لمستقبلة الفا ٧ نيكوتينيك أسيتيلكولين

Spiro [1-Azabicyclo [2.2.2]Octane-3,5'-Oxazolidin-2'-One] Derivatives with Affinity to the alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمركبات سبيرو آزا ثنائية الحلقة spiroazabicyclic جديدة أو أملاح منهـا مقبولة صيدلانياً، وبعمليات لتحضيرها، وتركيبات دوائية تحتوي عليها واستخدامها في العلاج.

استخدام المركبات التي ترتبط بمستقبلات الnicotinic acetylcholine ة nicotinic acetylcholine لعلاج مجموعة كبيرة من الإضطرابات التي تتضمن انخفاض الأداء cholinergic مثل: مرض الزهايمر Alzheimer's disease و إضـطرابات الفهـم أو الـوعي cognitive or attention disorders والقلق anxiety والاكتئاب وتوقف التدخين وحماية الأعصاب وانفصام الشخصـية schizophrenia (الفصام العقلي) وفقد الإحساس بالألم ومتلازمة تورت Tourette's syndrome ، و مرض باركنسون Parkinson's disease ، تم الكشف عنه في:

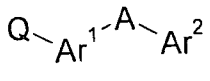
: McDonald *et al.*, (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams *et al.*, (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp.

205-223; Holladay *et al.* (1997) *J. Med. Chem.* 40(26), 4169-4194; Arneric and Brioni (Eds.) (1998) "Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities", John Wiley & Sons, New York; Levin (Ed.) (2001) "Nicotinic Receptors in the Nervous System" CRC Press.

الوصف العام للاختراع

يتضمن هذا الاختراع مركبات متفاعلة مع مستقبل nicotinic acetylcholine التي هي جزيئات الربط بالنسبة لمستقبلات nicotinic acetylcholine طبقاً للصيغة I:

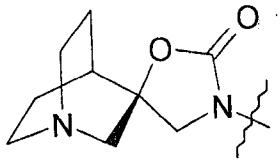
- مركبات الاختراع (nAch Rs) طبقاً للصيغة I:



I;

وأملاح منها مقبولة صيدلانياً حيث فيها:-

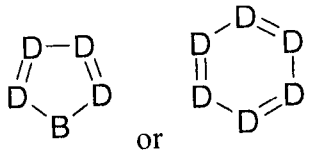
Q هي شق من الصيغة II



II;

-A- يتم اختيارها من -O- أو -S- أو -NR^1-، أو هي رابطة تربط مباشرة بين Ar^1 أو Ar^2؛

Ar^1 يتم اختيارها من الصيغة III أو IV:



or

III IV

حيث B هي O أو S أو NR^1؛

R^1 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3؛

D تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين N أو CR^2، بشرط أن تكون D هي N فيما لا يزيد عن مرتين ظهور.

R^2 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3 – أو alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو halogen أو CN – أو NO_2 – أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR5$ – أو NR^6 R^7 – أو OR^8 – أو Q أو رابطة بشرط أن تكون R^2 هي Q عند ظهور واحد، وعند ظهور واحد تكون رابطة تربط Ar^1 مع A، أو عندما تكون - A- هي رابطة، مع Ar^2؛

R^3 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 لا يوجد بها استبدال، ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 ذات سلسلة مستقيمة، أو متفرعة، أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى اثنين من مجموعات استبدال تختار من بين: alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو CN – أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR^5$ – أو NR^6R^7 – أو OR^8 –؛

R^4 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مر ة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9 أو $NR^{10}R^{11}$ – أو OR^8؛

R^5 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9 أو $-NR^{10}R^{11}$؛

R^6 و R^7 يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen أو R^9 أو $-C(O)R^4$ أو $-S(O)nR^5$ - أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ $-NR^6R^7$ - تكون $(CH_2)p$ $G(CH_2)q$ حيث G هي O أو S أو NR^8 أو رابطة؛

R^8 يتم اختيارها من بين hydrogen أو R^9

R^9 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى واحدة من مواد استبدال تختار من بين: alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو $-CN$ أو $-NR^{10}R^{11}$ أو $-OR^{12}$؛

R^{10} و R^{11} يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen أو $-C(O)R^{12}$ أو $-S(O)nR^{12}$ - أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ $-NR^{10}R^{11}$ - تكون $(CH_2)p$ $J(CH_2)q$ حيث J هي O أو S أو NH أو NR^{12} أو رابطة؛

R^{12} يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen

Ar^2 يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة خماسية أو سداسية لا يوجد بها استبدال تحتوي على صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي عطري أو عطري غير متجانس به عدد

٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات ملتحمة بالإذابة، يحتوي على من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة خماسية أو سداسية تحتوي على من صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي عطري أو عطري غير متجانس به عدد ٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات ملتحمة بالإذابة، يحتوي على من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur حيث كل شق Ar^2 سابق قد يحمل عدد من ١ إلى ٣ مادة من مواد الاستبدال تختار من بين R^3 أو alkenyl $C_6 - C_2$ أو alkynyl $C_6 - C_2$ أو halogen أو -CN أو $-NO_2$ أو $-C(O)R^4$ أو $-S(O)nR^5$ أو $-NR^6R^7$ أو $-OR^8$،

n هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها؛

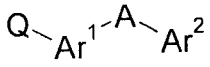
P هي ٢ أو ٣ أو ٤ في كل مرة تظهر فيها،

q هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها.

يتضمن الاختراع أيضاً أيزومرات متزاوجة ومتشاكلات وبشائر قابلة للانحلال في الجسم الحي وأملاح مقبولة صيدلانياً من مركبات الصبغة I، وتركيبات دوائية وتوليفات تحتوي عليها وطرق استخدامها لعلاج الأمراض والحالات المرضية إما بمفردها أو في تركيبة مع مركبات دوائية فعالة أخرى أو مواد وعمليات ومواد وسيطة تستخدم في تحضيرها واستخداماتها في الأدوية واستخداماتها في تصنيع الأدوية واستخداماتها في الأغراض التشخيصية والتحليلية.

الوصف التفصيلي

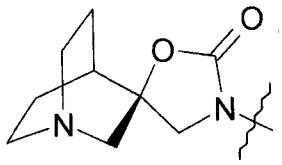
مركبات الاختراع هي جزئيات ربـــط لمـــستقبلات nicotinic acetylcholine (nAchRs) طبقـــاً للصيغة I:



I;

٥ وأملاح منه مقبولة صيدلانياً حيث:

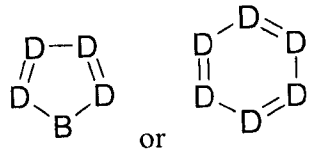
Q هي شق من الصيغة II



II;

-A- يتم اختيارها من -o- أو -S- أو -NR^1-، أو هي رابطة تربط مباشرة بين Ar^1 أو Ar^2؛

Ar^1 يتم اختيارها من الصيغة III أو IV:



١٠ III IV

حيث B هي O أو S أو NR^1؛

R^1 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3؛

D تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين N أو CR^2، بشرط أن تكـون D هـي N فيما لا يزيد عن مرتين ظهور.

R^2 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3 – أو alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C^6 - C^2 أو halogen أو CN – أو NO_2 – أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR5$ –

أو R^7 NR^6 أو OR^8 – أو Q أو رابطة بشرط أن تكون R^2 هي Q عند ظهور واحـد، وعنـد ظهور واحد تكون رابطة تربط Ar^1 مع A، أو عندما تكون - A- هي رابطة، مع Ar^2؛

R^3 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعـة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بهـا استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى اثنين من مواد استبدال تختـار من بـين: alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو CN – أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR^5$ – أو NR^6R^7 – أو OR^8 –؛

R^4 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مر ة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9 أو $NR^{10}R^{11}$ – أو OR^8؛

R^5 يتم اختيارها بشكل مستقل في كـل مـرة تظهـر فيهـا مـن بـين hydrogen أو R^9 أو $NR^{10}R^{11}$–؛

R^6 و R^7 يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها مـن بـين hydrogen أو R^9 أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR^5$ – أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ NR^6R^7 – تكـون $(CH_2)p$ $G(CH_2)q$ حيث G هي O أو S أو NR^8 أو رابطة؛

R^8 يتم اختيارها من بين hydrogen أو R^9

R^9 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى واحدة من مواد استبدال تختار من بين: alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو CN – أو $NR^{10}R^{11}$ – أو OR^{12} –؛

R^{10} و R^{11} يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen أو $C(O)R^{12}$ – أو $S(O)nR^{12}$ – أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ $NR^{10}R^{11}$ – تكون $(CH_2)p$ $J(CH_2)q$ حيث J هي O أو S أو NH أو NR^{12} أو رابطة؛

R^{12} يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen

Ar^2 يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة خماسية أو سداسية لا يوجد بها استبدال تحتوي على صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي عطري أو عطري غير متجانس به عدد ٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات ملتحمة بالإذابة، يحتوي على من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة خماسية أو سداسية تحتوي على من صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي عطري أو عطري غير متجانس به عدد ٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات ملتحمة بالإذابة، يحتوي

على من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur حيث كل شق Ar^2 سابق قد يحمل عدد من ١ إلى ٣ مادة من مواد الاستبدال تختار من بين R^3 أو alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو halogen أو -CN أو $-NO_2$ أو $-C(O)R^4$ أو $-S(O)nR^5$ أو $-NR^6R^7$ أو $-OR^8$،

٥ n هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها؛

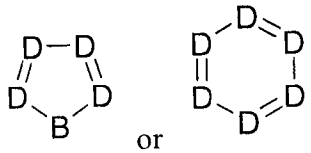
P هي ٢ أو ٣ أو ٤ في كل مرة تظهر فيها،

q هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها.

يتضمن الاختراع أيضاً أيزومرات متزاوجة ومتشاكلات وبشائر قابلة للانحلال في الجسم الحي وأملاح مقبولة صيدلانياً من مركبات الصبغة I

١٠ المركبات الخاصة بالاختراع هي تلك التي بالصيغة I والتي فيها:

Ar^1 يتم اختيارها من الصيغة III أو IV:



III IV

حيث B هي O أو S أو NR^1

R^1 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3؛

١٥ D تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين N أو CR^2، بشرط أن تكون D هي N فيما لا يزيد عن مرتين ظهور.

R^2 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3 - أو - halogen C^6 أو CN - أو $C(O)R^4$ - أو $S(O)nR^5$ - أو NR^6R^7 - أو OR^8 - أو Q أو رابطة بشرط أن تكون R^2 هي Q عند ظهور واحد، وعند ظهور واحد تكون رابطة تربط Ar^1 مع A، أو عندما تكون - A- هي رابطة، مع Ar^2؛

R^3 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى اثنين من مواد استبدال تختار من بين: CN - أو $C(O)R^4$ - أو $S(O)nR^5$ - أو NR^6R^7 - أو OR^8 -؛

R^4 و R^5 و R^6 و R^7 و R^8 يتم اختيارهم بشكل مستقل عند كل مرة ظهور لهم من بين hydrogen أو R^9؛

R^9 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى واحدة من مواد استبدال تختار من بين: CN - وH $-NR^{10}R^{11}$-OR^{12}-؛

R^{10} و R^{11} هما في كل مرة ظهور لهما hydrogen

R^{12} يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen .

- A - تختار من بين - O - أو - S - أو - NR^1 - أو هي رابطة تربط مباشرة Ar^1 و Ar^2؛

Ar^2 يتم اختيارها من بين المركبات التي لا يوجد بها استبدال الآتية:

phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl; 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl or 5-pyrimidyl; 2-pyrazinyl or 3-pyrazinyl; 2-furyl or 3-furyl; 2-thiophenyl or 3-thiophenyl; 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl; 2-quinazolyl, 4-quinazolyl or 5-quinazolyl; 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl; 2-imidazolyl, 4-imidazolyl or 5-imidazolyl; 1-naphthyl or 2-naphthyl; 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl; 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl; 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl; 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl or 7-benzofuranyl, 2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl or 7-benzo[b]thiophenyl; 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-indolyl; 2-benzoxazolyl, 4-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 6-benzoxazolyl; or 7-benzoxazolyl; 2-benzthiazolyl, 4-benzthiazolyl, 5-benzthiazolyl, 6-benzthiazolyl or 7-benzthiazolyl;

أو يتم اختبارها من أي شق Ar^2 سابق به استبدال بعدد من ١ إلى ٣ من مواد الاستبدال التي تختار من بين R^3، $C_6 - C_2$ alkenyl ، $C_6 - C_2$ alkynyl ، halogen ، -CN، $-NO_2$ ، $-C(O)R^4$ ، $-S(O)_n R^5$ ، $-NR^6R^7$، $-OR^8$؛ n في كل مرة تظهر فيها هي صفر أو ١ أو ٢

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها R^2 هي Q عند ظهورها مرة واحدة وهي رابطة تربط Ar^1 مع A عند ظهورها مرة واحدة وبخلاف ذلك فهي hydrogen .

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Q و - A - Ar^2 يكون كل منهما في ١، ٣ علاقة مع الآخرين على Ar^1.

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها - A - هي رابطة تربط مباشرة بين Ar^1 و Ar^2

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 هي شق من الصيغة III

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 هي حلقة فيوران.

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 هي thiophene ring .

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 هي شق من الصيغة III و B هي O.

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 هي شق من الصيغة III وB هي S

أيضاً مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها Ar^1 شق من الصيغة III وD هي CR^2 حيث R^2 هي Q في كل مرة تظهر فيها وهي رابطة تربط Ar^1 مع A عند ظهورها مرة واحدة وبخلاف ذلك فهي hydrogen .

مركبات خاصة أخرى في الاختراع هي تلك التي فيها R^3 يتم اختيارها من:

methyl ، ethyl ، propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع ethenyl أو 1-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl ، butenyl ، pentenyl أو hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي، ethynyl أو propynyl ،

chloro ، bromo ، fluoro أو iodo ، -CN ، $-NO_2$ ، $-C(O)R^4$ ، $-S(O)nR^5$ ، $-NR^6R^7$ - أو - OR^8؛

R^4 يتم اختبارها بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen ، R^9، أو $NR^{10}R^{11}$؛

R^6 و R^7 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen ، R^9، $-C(O)R^4$، $-S(O)nR^5$، أو في تركيبه عند كل مرة ظهور لـ $-NR^6R^7$ تكون $(CH_2)pG(CH_2)q$ حيث G هي O أو S أو NR^8 أو رابطة؛

R^8 يتم اختبارها من بين hydrogen أو R^9؛

R^9 يتم اختبارها من بين:

methyl ، ethyl ، propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع ethenyl أو 1-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl ، butenyl, pentenyl or hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي، ethynyl أو propynyl ،

حيث أي شق R^9 سابق قد يحمل عدد يصل إلى خمسة ذرات chloro ، bromo ، fluoro ، iodo وعدد يصل إلى مادة واحدة من مواد الاستبدال التي يتم اختبارها من بين:-

-CN؛ $-NR^{10}R^{11}$ ، $-OR^{12}$

$R^{11}N$ و R^{10} يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين halogen ، R^{12} ، $-C(O)R^{12}$، $-S(O)_nR^{12}$، أو في تركيبة عند كل مرة ظهور لـ $NR^{10}R^{11}$ تكون $(CH_2)pJ(CH)q$ حيث J هي O أو S أو NH أو NR^{12} أو رابطة؛

R^{12} يتم اختبارها من بين R^9 يتم اختبارها من بين:

methyl ، ethyl ، propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع

ethenyl أو 1-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl ، butenyl, pentenyl or hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي، ethynyl أو propynyl ،

حيث أي شق R^9 سابق قد يحمل عدد يصل إلى خمسة ذرات chloro ، bromo ، fluoro ، iodo

Ar^2 يتم اختيارها من ببين المركبات التي لا يوجد بها استبدال الآتية:

phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl; 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl or 5-pyrimidyl; 2-pyrazinyl or 3-pyrazinyl; 2-furyl or 3-furyl; 2-thiophenyl or 3-thiophenyl; 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl; 2-quinazolyl, 4-quinazolyl or 5-quinazolyl; 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl; 2-imidazolyl, 4-imidazolyl or 5-imidazolyl; 1-naphthyl or 2-naphthyl; 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl; 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl; 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl; 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl or 7-benzofuranyl, 2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl or 7-benzo[b]thiophenyl; 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-indolyl; 2-benzoxazolyl, 4-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 6-benzoxazolyl; or 7-benzoxazolyl; 2-benzthiazolyl, 4-benzthiazolyl, 5-benzthiazolyl, 6-benzthiazolyl or 7-benzthiazolyl;

أو يتم اختيارها من أي شق Ar^2 سابق به استبدال بعدد من ١ إلى ٣ من مواد الاستبدال التي تختار من بين R^3،

المركبات الخاصة بالاختراع تشتمل:-

(*R*)-3'-(5-phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one, and

(*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بمركبات بالصيغة I واستخدامها في العلاج وتركيبات تحتوي عليها.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بمركبات بالصيغة I فيها واحدة أو أكثر من الذرات تعرف كنظير مشع لنفس العنصر. في صورة خاصة لهذه السمة من الاختراع فإن المركب الذي بالصيغة I يعرف بالـ tritium.

مركبات الاختراع المعروفة بالtritium مفيدة في اكتشاف مركبات طبية جديدة ترتبط مع وتشكّل النشاط، عن طريق عامل مضاد أو عامل مضاد جزئي أو عامل مساعد لمستقبل 7 nicotinic acetylcholine α. هذه المركبات المعروفة بالـ tritium قد تستخدم في اختبارات

قياس الإزاحة لتلك المركبات لتحديد أهمية ترابط جزئ الربط الذي يرتبط مع مستقبلات الـ 7 α nicotinic acetylcholine.

في سمة خاصة، يتعلق الاختراع باستخدام مركبات الصيغة I في علاج الأمراض التي تحدث بسبب نشاط مستقبلات nicotinic acetylcholine . تتعلق سمة أكثر خصوصية من الاختراع باستخدام مركبات الصيغة I في علاج الأمراض التي تحدث بسبب نشاط مستقبلات 7 α nicotinic acetylcholine.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من الأمراض التي تصيب الإنسان أو الحالات التي يكون تنشيط المستقبل 7 α nicotinic. مفيداً فيها، والتي تتضمن تناول كمية دوائية مؤثرة من مركب في الاختراع.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية neurological disorders أو الاضطرابات النفسية psychotic disorders أو اضطرابات العطاء الفكري intellectual impair-ment disorders ، التي تتضمن تناول كمية دوائية مؤثرة من مركب في الاختراع.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو القصور في التعلم أو القصور في الفهم cognition deficit أو القصور في الإدراك attention deficit أو فقد الذاكرة memory loss أو اضطراب زيادة النشاط بسبب القصور في الإدراك.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض باركنسون Parkinson's disease أو مرض هونتنجتون Huntington's disease أو عرض تورت

أو اضطرابات إنحلال الأعصاب neurodegenerative disorders التي يكون فيها نقص في التشابكات الكولينية cholinergic synapses.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من القلق anxiety أو انفصام الشخصية schizophrenia (الفصام العقلي) أو الجنون أو الاكتئاب الجنوني mania or manic depression.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من اضطرابات التوقف عن التدخين وإدمان النيكوتين nicotine addiction والاشتهاء craving والألم pain والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ، التي تتضمن تناول كمية دوائية مؤثرة من مركب في الاختراع.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية تتضمن مركب في الاختراع ومادة مخففة أو حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية لعلاج أو منع حالة أو اضطراب مما تم ذكره في هذا الطلب تنشأ من تعطل وظيفة الإرسال العصبي لمستقبل nicotinic acetylcholine في أحد الثدييات، يفضل أن يكون الإنسان، تتضمن كمية من مركب بالصيغة I، أو متشاكل منه أو ملح مقبول صيدلانياً منه، تكون مؤثرة في علاج أو منع هذا الاضطراب أو الحالة، ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام تركيبة دوائية من الاختراع لعلاج أو الوقاية من الأمراض التي تصيب الإنسان أو الحالات التي يكون تنشيط المستقبل nicotinic 7 α مفيداً فيها.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام تركيبة دوائية من الاختراع في علاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية neurological disorders أو الاضطرابات النفسية psychotic disorders أو اضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders .

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو القصور في التعلم أو القصور في الفهم cognition deficit أو القصور في الإدراك attention deficit أو فقد الذاكرة memory loss أو اضطراب زيادة النشاط بسبب القصور في الإدراك.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو القصور في التعلم أو القصور في الفهم cognition deficit أو القصور في الإدراك attention deficit أو فقد الذاكرة memory loss أو اضطراب زيادة النشاط بسبب القصور في الإدراك. أو القلق anxiety أو انفصام الشخصية schizophrenia (الفصام العقلي) أو الجنون أو الاكتئاب الجنوني mania or manic depressionأو مرض باركنسون Parkinson's disease Parkinson's disease أو مرض هونتنجتون Huntington's disease أو عرض تورت أو اضطرابات إنحلال الأعصاب neurodegenerative disorders التي يكون فيها نقص في التشابكات الكولينية cholinergic synapses. أو اضطرابات التوقف عن التدخين وإدمان النيكوتين والاشتهاء والألم pain والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis .

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام مركب طبقاً للاختراع أو مشاكل منه أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء لعلاج أو الوقاية من الأمراض أو الحالات التي تم ذكرها في هذا الطلب.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام تركيبة دوائية من الاختراع لعلاج أو الوقاية من الأمراض التي تصيب الإنسان أو الحالات التي يكون تنشيط المستقبل nicotinic 7 α مفيداً فيها.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام تركيبة دوائية من الاختراع في علاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية neurological disorders أو الاضطرابات النفسية psychotic disorders أو اضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders .

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو القصور في التعلم أو القصور في الفهم cognition deficit أو القصور في الإدراك attention deficit أو فقد الذاكرة memory loss أو اضطراب زيادة النشاط بسبب القصور في الإدراك.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج أو الوقاية من مرض باركنسون Parkinson's disease أو مرض هونتنجتون Huntington's disease أو عرض تورت أو اضطرابات إنحلال الأعصاب neurodegenerative disorders التي يكون فيها نقص في التشابكات الكولينية cholinergic synapses.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام مركب كما تم وصفه عاليه في تصنيع دواء لعلاج أو الوقاية من التغير الفسيولوجي في جسم الإنسان نتيجة السفر بالطائرة إلى قطاعات زمنية مختلفة أو الألم أو التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis.

في سمة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام مركب من الاختراع في تصنيع دواء لتسهيل التوقف عن التدخين أو علاج إدمان النيكوتين أو الاشتهاء بما في ذلك تلك الناتجة عن التعرض لمنتجات تحتوي على النيكوتين.

بالنسبة للاستخدامات والطرق والتركيبات التي تم ذكرها في هذا الطلب فإن الجرعات التي يتم تناولها سوف، تختلف بالطبع باختلاف المركب المستخدم وطريقة تناول الدواء والعلاج المطلوب، على الرغم من ذلك، بصفة عامة، فقد تم الحصول على نتائج مرضية عندما تم تناول مركبات الاختراع في شكل جرعة يومية من حواليْ ٠,١ مللي جم إلى حواليْ ٢٠ مللي جمَ كيلو جرام من وزن الكائن الحي. قد يتم تناول هذه الجرعات في جرعات مقسَّمة على مرة واحدة إلى ٤ مرات يومياً أو في شكل جرعة طويلة المفعول. بالنسبة للإنسان، فإن الجرعة اليومية الكلية تكون في حدود من ٥ مللي جم إلى ١,٤ مللي جم، والأفضل أن تكون من ١٠ مللي جم إلى ١٠٠ مللي جم، وفي أشكال وحدة دوائية مناسبة للتناول عن طريق الفم تشمل من ٢ مللي جم إلى ١,٤ مللي جم من المركب مختلطة مع مادة دوائية حاملة carrier أو مخففة من شكل صلب أو سائل.

مركبات الصيغة I ومتشاكل منها وأملاح مقبولة صيدلانياً منها قد تستخدم كما هي أو في شكل مستحضرات دوائية مناسبة للتعاطي عن طريق الأمعاء أو عن غير طريق القناة الهضمية (عن غير طريق الأمعاء). طبقاً لسمة أخرى في الاختراع، تم تقديم تركيبة دوائية تشمل بصورة مفضلة أقل من ٨٠٪ وبصورة أكثر تفضيلاً أقل من ٥٠٪ من وزن مركب الاختراع مخلوطاً مع مادة حاملة carrier أو مخففة خاملة مقبولة صيدلانياً.

أمثلة للمواد المخففة والحاملة carrier تشمل:-

- بالنسبة للحبوب والحبوب المسكرة: lactose ، النشا، talc ، stearic acid ؛
- بالنسبة للكبسولات: tartaric acid أو lactose ؛
- بالنسبة لمحاليل الحقن: ماء، alcohols ، glycerin ، الزيوت الطبيعية؛

- بالنسبة للبوسات: الزيوت الطبيعية أو الزيوت المجمدة أو الشمع.

- أيضاً تم تقديم عملية لتحضير مثل هذه التركيبات الدوائية تتضمن خلط المكونات المختلفة مع بعضها.

- مركبات الاختراع هي عوامل مضادة لمستقبلات nicotinic acetylcholine . يعتقد بشكل غير محدد نظرياً، أن العوامل المضادة للنوع الفرعي من α 7 nAchR (مستقبل nicotinic acetylcholine) يجب أن تكون مفيدة في علاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية neurological disorders والاضطرابات النفسية psychotic disorders واضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders وهي تتميز على المركبات التي هي أو هي أيضاً عوامل مضادة للنوع الفرعي nAchR α_4. مركبات الاختراع تم الإشارة إليها على أنها أدوية، بصفة خاصة لعلاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية neurological disorders والاضطرابات النفسية psychotic disorders واضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders .

أمثلة الاضطرابات النفسية psychotic disorders تشمل: انفصام الشخصية schizophrenia (الفصام العقلي) والجنون والاكتئاب الجنوني، والقلق anxiety . أمثلة اضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders تشمل: مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، القصور في التعليم، القصور في الفهم cognition deficit ، القصور في الإدراك، فقد الذاكرة memory loss واضطرابات زيادة النشاط بسبب القصور في الإدراك. ق تكون مركبات الاختراع مفيدة أيضاً كمخففات للألم وذلك لعلاج الآلام (بما في ذلك الآلام المزمنة) وفي علاج أو الوقاية من مرض باركنسون Parkinson's disease Parkinson's disease ومرض هيونتينجتون وعرض تورت واضطرابات إنحلال الأعصاب neurodegenerative disorders التي يكون هناك نقص

في التشابكات الكولينية cholinergic synapses فيها. أيضاً قد يتم الإشارة للمركبات لعلاج أو الوقاية من التغير الفسيولوجي في جسم الإنسان نتيجة السفر بالطائرة إلى قطاعات زمنية مختلفة، وللاستخدام في المساعدة على التوقف عن التدخين والاشتهاء وفي علاج أو الوقاية من إدمان النيكوتين (بما في ذلك الإدمان الناتج عن التعرض لمنتجات تحتوي على النيكوتين).

يعتقد أيضاً أن المركبات طبقاً للاختراع مفيدة في علاج أو الوقاية من إلتهاب القولون التقرحي.

كما هو مستخدم في هذا الطلب يشير مصطلح "alkyl C_{1-6} " إلى مجموعة alkyl C_{1-6} متسلسلة – مستقيمة، حلقية أو متشبعة.

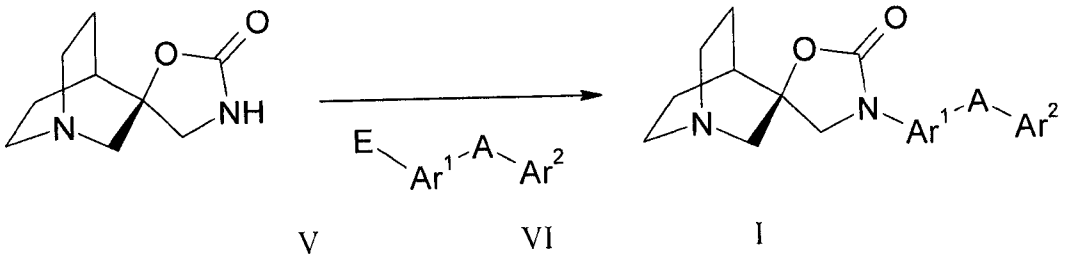
كما هو مستخدم في هذا الطلب يشير مصطلح "halogen " إلى فلور أو كلور أو بروم أو أيودين.

طرق التحضير:-

تشمل الطرق التي قد تستخدم في تصنيع مركبات الصيغة I الطرق أ و ب و جـ و ء التي تم وصفها فيما بعد. في هذه الطرق، إذا لم يذكر خلاف هذا، تكون Ar^1 و Ar^2 و A كما تم تعريفهم بالنسبة للصيغة I.

الطريقة أ:-

المخطط رقم ١:-



V VI I

في الصيغة VI من المخطط I، تمثل E شق من R^2 في Ar^1 الذي يصبح هو ظهور R^2 المتمثل في Q في الصيغة I. في الصيغة E , VI هي halogen أو مجموعة $OSO_2 CF_3$.

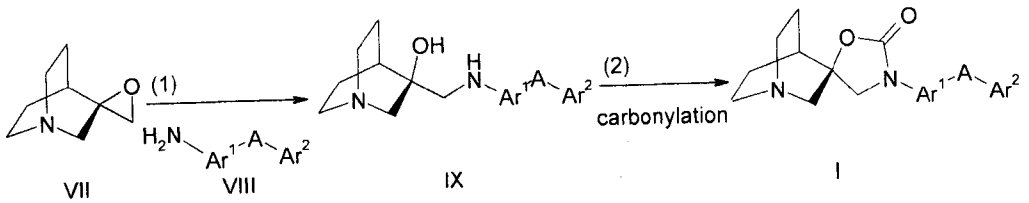
قد يتم تحضير مركبات الصيغة I عن طريق معالجة مركب بالصيغة V بمركب بالصيغة VI في وجود قاعدة. لإجراء التفاعل، قد يسهل وجود محفز، مثل محفز عضوي معدني، من التفاعل، أو قد يكون ضرورياً لاستمرار التفاعل. تشتمل القواعد العضوية المناسبة على lithium أو sodium أو potassium بما في ذلك مركبات hydride أو alkoxide أو alkoxides أو amide أو alkylamide أو alkyl . تشتمل المحفزات المناسبة على مركبات النحاس أو البالاديوم أو النيكل.

قد تحتوي المحفزات على المعدن أو الأملاح أو مخلوطات عضوية معدنية، إما تكون قد تم تكوينها مسبقاً كمركب عضوي معدني أو تكونت في المكان بإضافة جزئ ربط. تشتمل جزئيات الربط المناسبة على جزئيات الربط من الداي أمين مثل: 1,2-diaminoethane or 1,2-diaminocyclohexane, or phosphine، أو جزيئات الربط من phosphine مثل triphenylphosphine.

القاعدة المفضلة هي potassium carbonate . المحفز المفضل هو copper (I) iodide . يفضل أن يتم إجراء التفاعل في وجود ethylenediamine كجزئ ربط. تم إجراء التفاعل في وجود مذيب خامل. المذيب الخامل المفضل هو 1,4-dioxane. تم إجراء التفاعل عند درجة حرارة تقريباً ١٠٠° مئوية.

الطريقة ب:-

المخطط رقم ٢:-



في الصيغة VIII في المخطط رقم ٢، تمثل H^2N-Ar^1 شق من R2 في Ar^1 الذي يصبح هو ظهور R^3 المتمثل في Q في الصيغة I. بالمثل، في الصيغة IX عاليه تكون Ar^1 متصلة بـ aminoalcohol nitrogen في موقع من Ar^1 يصبح Q في مركب الصيغة I.

قد يتم تنفيذ الطريقة ب في خطوتين: فتح حلقة epoxide VII باستخدام المركب VIII، ثم يتبع ذلك تحويل المادة الوسيطة الناتجة IV إلى carbonylation لتكوين حلقة oxazolidinone ring لمركب بالصيغة I.

قد يتم تحضير مركبات الصيغة IX عن طريق معالجة مركب بالصيغة VII بمركب بالصيغة VIII. لكي يتم إجراء التفاعل، قد يسهل وجود قاعدة من التفاعل، وقد يكون ضرورياً لإجراء التفاعل، وقد يكون مرغوباً فيه أو ضرورياً لتكوين amide أنيون للمركب VIII. تشتمل القواعد العضوية المناسبة على قواعد معدن قلوي، بما في ذلك مركبات hydride أو alkoxide أو amide أو alkylamide أو alkyl ، القواعد المفضلة هي القواعد القوية، مثل قواعد :

alkyllithium bases, or lithium dialkylamide, or sodium hydride or potassium hydride. تم إجراء التفاعل في مذيب خامل، المذيب الخامل المفضل هو tetrahydrofuran .

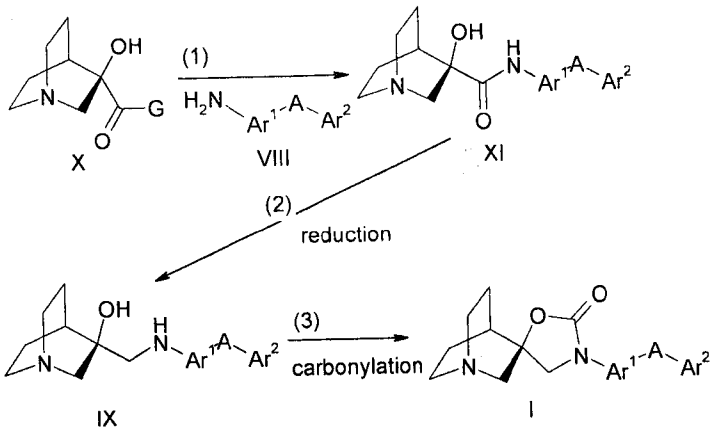
قد يتم تحضير مركبات الصيغة I عن طريق معالجة مركب بالصيغة IX بمركب مانح للكربونيل. تشتمل أمثلة المركبات المانحة للكربونيل على :

carbonyldiimidazole, carbonyldichloride (phosgene), and triphosgene. تم إجراء التفاعل في مذيب خامل، مثل، tetrahydrofuran أو toluene .

تم إجراء التفاعل عند درجة حرارة مرتفعة، مثلاً، في tetrahydrofuran إرجاعي أو toluene .

الطريقة جـ:-

المخطط رقم ٣:-



قد يتم تنفيذ الطريقة جـ في ثلاث خطوات: تكوين رابطة amide بين مشتق حمض كربوكسيليك بالصيغة X ومركب بالصيغة VIII، وتخفيض مجموعة الكربونيل في amide الناتج بالصيغة XI، التي تكون G فيها هي مجموعة تاركة، ثم يتبع ذلك تحويل aminoalcohol بالصيغة VIII الناتج إلى carbonylation لتكوين حلقة oxazolidinone ring بالصيغة IX.

في الصيغة X، تكون Ar^1 متصلة بـ nitrogen amide في الموقع من Ar^1 الذي سوف يصبح Q في المركب بالصيغة I. ولهذا، في الصيغة X تكون R^2 هي رابطة تربط بين Ar^1 و amide nitrogen.

لتحضير amide بالصيغة XI من مركب بالصيغة VIII ومشتق حمض الكربوكسيليك بالصيغة X، في المركب بالصيغة X، تشتمل المجموعات التاركة G المناسبة على: OH، halogen ، O ، alkyl ، Aryl O ، alkyl OCO ، Aryl OCO ، تم إجراء التفاعل عن طريق خلط مركبات الصيغة VIII و XI في مذيب مناسب والحفاظ على درجة حرارة المخلوط عند من صفر إلى

١٠٠° درجة مئوية. وجود قاعدة، أو، عندما تكون G هي OH، قد يكون وجود عامل إزدواج ضرورياً لحدوث التفاعل. تشتمل القواعد المناسبة للتفاعل على:

4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine, pyridine, triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine. القاعدة المفضلة هي *N,N*-diisopropylethylamine. عوامل الازدواج المناسب عندما تكون G هي OH تشتمل على: مركبات carbodiimides مثل، 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; 1,3-dicyclohexylcarbodiimide or phosphonium reagents مثل، benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate or benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate; and uronium reagents

عامل الازدواج *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate، مثل المناسب للتفاعل يشتمل على :

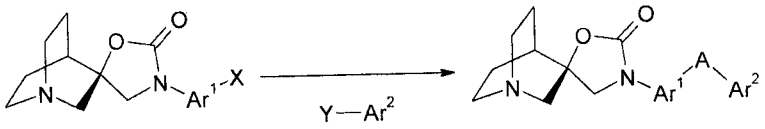
O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate. المذيب المفضل هو *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, or chloroform. يفضل أن يتم إجراء الاختبار عند درجة حرارة من صفر إلى ٥٠° مئوية والأفضل من ذلك عند درجة حرارة من ٢٠ إلى ٣٠° مئوية.

قد يتم تحويل amide بالصيغة XI إلى amino alcohol بالصيغة IX عن طريق تخفيض مجموعة الكربونيل وذلك بمعالجة amide بعامل تخفيض مناسب في مذيب مناسب. عوامل التخفيض المناسبة تشمل aluminium hydride, and lithium aluminium hydride . المذيبات المناسبة تشمل مذيبات ether ، مثل tetrahydrofuran .

قد يتم تحضير مركبات الصيغة I عن طريق معالجة مركب بالصيغة IX باستخدام مركب مـــانح للكربونيل كما تم وصفه في الطريقة ب السابقة.

الطريقة أ :

المخطط رقم ٤:-



XII XIII I

في الصيغة XII من المخطط ٤، X - Ar^1 تمثل شق من OR^2 في Ar^1، حيث R^2 هـــي رابطـــة تصبح متصلة بالشق A في مركب بالصيغة I. ولهذا، في الصيغة XII عاليه، تم توصيل Ar^1 مع X في موقع من Xr^1 متصل مع A في المركب بالصيغة I.

(i) A هي رابطة:-

قد يتم تحضير مركبات الصيغة I التي تكون فيها A- بيتا هي رابطـــة عـــن طريـــق التفاعـــل الازدواجي البيني لمركبات الصيغة XII وXIII، حيـــث فيهـــا إمـــا X أو Y هـــي halogen أو OSO_2 CF^3 عندما تكون، على الترتيب، X أو Y هي مجموعة عضوية معدنيـــة. المجموعـــات العضوية المعدنية المناسبة تشتمل على boronic acid أو مجموعات boronic ester ، $B(OH)_2$، $B(OR)_2$، أو مجموعة trialkylstannyl SnR_3، حيث R فيها هي مجموعـــة alkyl . تـــم إجـــراء التفاعل في وجود محفز عضوي معدني مناسب وفي وجود مذيب. تشتمل المحفزات العـــضوية المعدنية المناسبة على مخلوطات palladium (0) ، مثل :

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)أو تركيبة من :

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) و triarylphosphine مناسب أو جزئ ربط triarylarsine ، مثل triphenylphosphine أو tri(o-tolyl)phosphine أو triphenylarsine .

تشتمل المذيبات المناسبة على مذيبات إثير خاملة، مثل :

1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane, or alcohols ، مثل ethanol أو مخلوطات منها. إذا كان المركب بالصيغة XI أو XII هو boronic acid ، فإنه يفضل وجود قاعدة مناسبة بالإضافة إلى الكواشف. تشتمل القواعد المناسبة على sodium carbonate و cesium carbonate و barium hydroxide . تم تنفيذ التفاعل عند درجة حرارة من صفر إلى ١٢٠° مئوية، ويفضل أن تكون من ٦٠ إلى ١٢٠° مئوية.

قد يتم تحضير مركبات الصيغة XII التي فيها XI هي مجموعة عضوية معدنية أو مركبات الصيغة XIII التي فيها Y هي مجموعة عضوية معدنية من مركبات الصيغة المناظرة التي تكون فيها X أو Y هي hydrogen أو halogen أو OSO_2CF_3 باستخدام طريقة معْدَنَة أو استبدال مناسبة. المركبات التي تكون فيها المجموعة العضوية المعدنية هي $B(OH)_2$ قد يتم تحضيرها من مركبات عطرية مناسبة بها مجموعات hydrogen أو halogen ، عن طريق تحويل مركبات aryllithium أو arylmagnesium المناظرة ثم يتبع ذلك التفاعل مع trialkylborate والتحليل المائي التالي لـ borate ester الناتج. بالمثل، قد يتم تحضير المركبات التي يكون فيها المجموعة العضوية المعدنية هي مجموعة trialkylstannyl من مركبات عطرية مناسبة بها مجموعات hydrogen أو halogen عن طريق تحويل مركبات aryllithium أو Arylmagnesium المناظرة ثم يتبع ذلك التفاعل مع trialkylstannyl halide مناسب. ثم إجراء عملية تكوين مركب aryllithium أو arylmagnesium في مذيب خامل مناسب، مثل، tetrahydrofuran . طريقة بديلة:، قد يتم تحضير المركبات التي تكون فيها المجموعة العضوية

المعدنية هي $B(OH)_2$ من مركبات عطرية مناسبة بها مجموعات halogen أو $OSO\ CF_3$ عن طريق التفاعل مع bis(pinacolato)diboron ومحفز عضوي معدني، ثم يتبع ذلك تحليل مائي لإستر البورات الناتج، قد يتم تحضير المركبات التي يكون فيها المجموعة العضوية المعدنية المذكورة هي مجموعة trialkylstannyl من مركبات عطرية مناسبة بها مجموعات halogen أو $OSO_2\ CF^3$ عن طريق التفاعل مع bis(trialkyltin) مناسب في وجود محفز عضوي معدني مناسب.

تم إجراء التفاعل في مذيب خامل مناسب، مثل tetrahydrofuran . المحفز العضوي المعدني المناسب يشتمل على، كمثال، tetrakis(triphenylphosphine) . تم إجراء التفاعل عند درجة حرارة حواليْ من صفر إلى ١٥٠° مئوية، يفضل أن تكون حواليْ من ٢٠° إلى حواليْ ١٠٠° مئوية. الإجراءات المثالية للتأثير على تلك التحويلات سوف تكون معلومة لكل من له خبرة في الفن.

(ii) A هي NR^1:-

قد يتم تحضير مركبات الصيغة I التي تكون فيها A هي رابطة عن طريق تفاعل إزدواجي بيني لمركبات الصيغة XII والصيغة XIII، التي فيها إما X أو Y هي halogen أو $OSO_2\ CF_3$ عندما تكون Y أو X، على الترتيب، هي NHR^1. قد يتم إجراء التفاعل عن طريق التسخين في مذيب خامل في وجود قاعدة قوية. المذيبات الخاملة المناسبة تشمل مذيبات ether ، مثل، tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, or di(2-methoxyethyl)ether أو مذيب هيدروكربون hydrocarbon solvent ، مثل، benzene أو toluene أو مذيب amide ، مثل، dimethylformamide, or *N*-methyl-2-pyrrolidinone. المذيب المفضل هو tetrahydrofuran . تشتمل القواعد المناسبة على alkoxide معدن قلوى أو قواعد amide ، مثل :

sodium *t*-butoxide or potassium t-butoxide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, or lithium diisopropylamide

القاعدة القوية المفضلة هي sodium t-butoxide . قد يتطلب التفاعل، ويفضل أن يتم إجراؤه في، وجود محفز عضوي معدني. تشتمل المحفزات العضوية المعدنية المناسبة على تركيبات من palladium (0) وجزئ ربط فوسفين مناسب، يفضل أن يكون هو triarylphosphine والأكثر تفضيلاً أن يكون هو بايدنتات triarylphosphine . تشتمل الكواشف المفضلة على :

2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl or 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

قد يتم تصنيع المحفز عن طريق تركيب مصدر مناسب للـ palladium (0) مثل:

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) مع جزء ربط phosphine ، وقد يكون either قد تم تكوينه مسبقاً أو تكوّن في المكان عن طريق تضمين مصدر palladium وجزئ ربط phosphine في مخلوط التفاعل. تم تنفيذ التفاعل عند درجة حرارة حواليْ من صفر إلى ١٥٠° مئوية، ويفضل أن تكون حواليْ من ٦٠° إلى ١٢٠° مئوية.

(iii) A هي O أو S:-

قد يتم تحضير مركبات الصيغة I التي فيها A هي O أو S عن طريق تفاعل ازدواجي بيني لمركبات الصيغة XIII وXII ، التي يكون فيها إما X أو Y هي halogen أو CF_3 OSO_2 عندما تكون Y أو X، على الترتيب، هي OH أو SH. قد يتم إجراء التفاعل بالتسخين في مذيب خامل في وجود قاعدة. قد يتطلب التفاعل، و، عندما تكون A هي O، يفضل أن يتم إجراؤه في، وجود محفز. المذيبات الخاملة المناسبة تشتمل على مذيبات ether مثل :

tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, or di(2-methoxyethyl)ether أو مذيب amide ، مثل، dimethylformamide, or *N*-methyl-2-pyrrolidinone ، أو مذيب عطري حلقي غير متجانس أساسي heterocyclic aromatic solvent ، مثل pyridine . المذيب المفضل هو pyridine . تشتمل القواعد المناسبة على مركبات alkoxide معدن قلوي أو مركبات كربونات معدن قلوي، مثل، potassium carbonate . تشتمل المحفزات العضوية المعدنية المناسبة على النحاس وأملاحه، يفضل أملاح نحاس (I) و الأفضل copper (I) iodide . تم تنفيذ التفاعل عند درجة حرارة حواليْ من صفر إلى ١٥٠° مئوية، ويفضل أن تكون حواليْ من ١٠٠ إلى ١٥٠° مئوية.

قد يتم تحضير مركبات معدنية بالصيغة XII تكون فيها X هي halogen من مركبات بالصيغة XII تكون فيها X هي hydrogen عن طريق التفاعل مع عامل مُهلجن مناسب في مذيب. تشتمل العوامل المهلجنة المناسبة على bromine أو هالوجينات عنصرية elemental halogens أخرى. تشتمل المذيبات المناسبة على acetic acid . يفضل أن يتم إجراء التفاعل عند درجة حرارة من صفر إلى ٥٠° مئوية، والأفضل عند درجة حرارة من صفر إلى ٢٥° مئوية.

قد يتم تحضير مركبات الصيغة XII التي تكون X فيها هي CF_3 OSO_2 من مركبات بالصيغة XII تكون X فيها هي OH عن طريق التفاعل مع trifluoromethanesulfonic anhydride أو عامل إدخال مجموعة trifluoromethanesulf في وجود قاعدة ومذيب. تشتمل القواعد المناسب على pyridine و 2,6-di-*t*-butylpyridine.

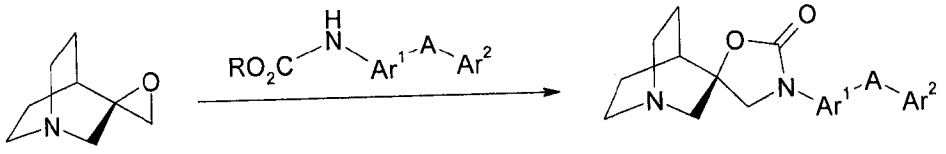
يفضل إجراء التفاعل عند درجة حرارة - ٧٨° إلى ١٢٠° درجة مئوية والأفضل عند درجة حرارة من - ٧٨° إلى صفر درجة مئوية.

قد يتم تحضير مركبات معينة بالصيغة XII التي تكون X فيها هـــي hydrogen أو halogen أو $OSO_2 CF_3$ أو NHR أو OH أو مجموعة عضوية معدنية مناسبة عن طريق إجراءات تتماثل مع تلك الإجراءات التي تم وصفها بالنسبة للطرق من أ إلى حـــ المذكورة عاليه التي تكون فيهـــا X بها استبدال لـــ Ar^2 - A في الصيغ الموضحة في المخططات من ١ إلى ٣.

٥ مركبات الصيغة XIII التي تكون Y فيها هي hydrogen أو halogen أو $OSO_2 CF_3$ أو NHR^1 أوOH أو مجموعة عضوية معدنية مناسبة متوفرة تجارياً وتم وصفها فيما كتب عـــن الكيميـــاء العضوية الصناعية، أو قد يتم تحضيرها باستخدام الطرق التي تم وصفها في هذا الطلب أو هي معروفة لمن له خبرة في فن الكيمياء العضوية الصناعية.

الطريقة هـــ:-

١٠ المخطط رقم ٥:-



VII XIV I

في الصيغة XIV من المخطط رقم ٥، RO_2 CNH-Ar^1 تمثل شق R^2 في Ar^1 الذي يصبح عنـــد ظهور R^2 ممثلاً بواسطة Q في الصيغة I. تمثل R مجموعة ألفاتية أو مجموعة عطرية بحيـــث يمكن للشق RO_2C أن يعمل كعامل إدخال مجموعة carbonylating داخل الجزئيات مع التخلص ١٥ من OR في شكل مجموعة تاركة. مجموعات R المناسبة تشمل alkyl بسيط ومجموعات Aryl مثل methyl أو ethyl أو phenyl . مجموعة R المفضلة هي methyl .

تتضمن الطريقة هـ تحوّل كيميائي يتكون من تفاعلين: فتح حلقة إبوكسيد VII باستخدام مركب XIV، ثم يتبع ذلك عمل حلقة لتكوين حلقة أوكسازوليدينون oxazolidinone ring لمركب بالصيغة I. الطريقة هـ مماثلة للطريقة ب ما عدا أن المجموعة RO_2C في المركب XIV بدلاً من الخطوة التالية لإدخال مجموعة carbonylation توفر مجموعة carbonylation . قد يتم ويفضل أن يتم إجراءالتفاعلين في خطوة واحدة يتحد عن طريقها VII و XIV في وجود محفز. تشتمل المحفزات المناسبة على المحفزات الأساسية أو محفزات تحويل الطور. تم إجراء التفاعل في مذيب خامل. يفضل أن يتم إجراء التفاعل باستخدام محفز تحويل الطور مثل تترا- n - butyl أمونيوم كلوريد مع استخدام الماء كمذيب. يفضل أن يتم إجراء التفاعل عند درجات حرارة مرتفعة.، مثلاً، عندما يتم إجراء التفاعل في ماء، يفضل أن يتم إجراؤه عند ١٠٠° درجة مئوية.

مركبات الصيغة VI و VII و XIV متوفرة تجارياً، وتم وصفها فيما كتب عن الكيمياء العضوية الصناعية. قد يتم تحضير المركبات أيضاً من بشائر بسيطة يتم بواسطتها تكوين الربط بين Ar^1 و Ar^2 بواسطة الرابط A عن طريق تزاوج بيني باستخدام طرق مماثلة لتلك التي تم وصفها في الطريقة د في هذا الطلب، البشائر المذكورة متوفرة تجارياً وتم وصفها في كل ما كتب عن الكيمياء العضوية الصناعية، أو تم تحضيرها بطرق معلومة لمن له خبرة في فن الكيمياء العضوية الصناعية.

سيكون مقبولاً لمن له خبرة في الفن أن مواد الاستبدال العطرية في مركبات الاختراع، أو في المركبات الوسيطة المستخدمة في تصنيع مركبات الاختراع قد يتم تقديمها عن طريق استخدام تفاعلات استبدال عطرية أو تحويلات مجموعة وظيفية لتعديل مواد الاستبدال الموجودة، أو

تركيبات منها. هذه التفاعلات قد تكون أثرت إما قبل أو تالية مباشرة للعمليات التي تـم ذكرهـا عاليه. الكواشف وشروط التفاعل لمثل هذه الإجراءات معروفة في الفن.

تشمل أمثلة محددة للإجراءات التي قد يتم استخدامها، على سبيل المثال وليس الحـصر، جعـل حلقة عطرية تألف الإلكترونات مثلاً باستخدام النترتة أو الهلجنة أو إدخال مجموعة acylation ؛ تحويل مجموعة nitro إلى مجموعة amino ، مثلاً باستخدام التخفيض، مثل استخدام الهدرجـة المحفزة؛ أو إدخال مجموعة acylation أو إدخال مجموعة alkylation أو sulfonylation فـي مجموعة amino أو مجموعة hydroxyl ؛ أو استبدال مجموعة أمينو بمجموعة عاملة أخـرى عن طريق التحويل إلى ملح diazonium وسيط ثم يتبع ذلك استبدال جـذري حـر لملـح داى أزوينوم أو جعله أليفاً للنواة؛ أو استبدال halogen بأي مجموعة عاملة أخرى، مثلاً، عن طريق تفاعلات استبدال محفزة بمحفزات عضوية معدنية أو تفاعلات تألف النواة.

عندما يكون ذلك ضرورياً، قد يتم حماية مجموعات hydroxy أو amino ، أو أي مجموعـات فعالة أخرى بواسطة مجموعات حماية باستخدام التقنيات القياسية. إذا لم يذكر خلاف ذلك، فـإن التفاعلات التي تم ذكرها عاليه عادة ما يتم تنفيذها عند ضغط يتراوح بين حواليْ ١ إلى حـواليْ ٣ ضغط جوي، يفضل عند الضغط المحيط بالمكان (حواليْ ١ ضغط جوي).

إذا لم يذكر خلاف ذلك، فإن التفاعلات التي تم ذكرها عاليه عادة ما يتم تنفيذها في جو خامـل، يفضل في جو من nitrogen .

قد يتم عزل مركبات الاختراع والمركبات الوسيطة عن مخلوطات التفاعل باسـتخدام التقنيـات القياسية.

أملاح الإضافة لحمض لمركبات الصيغة I التي قد يكون تم ذكرها تشتمل على أملاح من أملاح معدنية، مثل، أملاح hydrochloride و hydrobromide ، وأملاح تكونت من أحماض عضوية مثل، formate, acetate, maleate, benzoate, tartrate, and fumarate salts.

أملاح الإضافة لحمض المركبات الصيغة I قد تكون تكونت عن طريق تفعيل القاعدة الحرة أو ملح أو متشاكل أو مشتق محمي منها، مع مكافئ واحد أو أكثر للحمض المناسب. قد يتم تنفيذ التفاعل في مذيب أو وسط لا يذوب فيه الملح أو في مذيب يذوب فيه الملح، مثل الماء أو دايوكسان أو ethanol أو tetrahydrofuran أو diethyl ether ، أو مخلوط من عدة مذيبات، التي قد يتم إزالتها تحت ضغط منخفض أو بالتجفيف عن طريق التجميد. التفاعل قد يكون عملية تغيير أو قد يتم تنفيذه على راتينج استبدال أيون ion exchange resin.

تتواجد مركبات الصيغة I في أشكال مركبات صنوية tautomeric أو متشاكلات enantiomeric كل منها تم تضمينه داخل منظور الاختراع. قد يتم فصل الأيزومرات الضوئية optical isomers المختلفة عند طريق فصل مخلوط راسميracemic من المركبات باستخدام تقنيات تقليدية، مثل، البلورة الاستقطارية، أو باستخدام كروماتوجراف سائل عالي الأداء كيرالي chiral. طريقة بديلة هي أنه قد يتم عمل المتشاكلات المستقلة عند طريق تفاعل مواد بدء نشطة ضوئياً مناسبة في ظروف تفاعل لا تؤدي إلى تكوُّن راسميات racemisation.

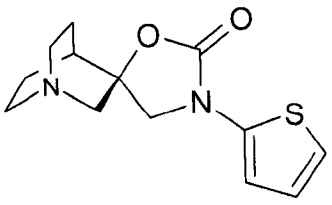
أمثلة:-

تم استخدام كواشف تجارية بدون أية تنقية إضافية. تم تسجيل أطياف الكتلة باستخدام نظام HPLC - MS يستخدم HP - 1100 HPLC ومقياس طيفي LCZ دقيق الكتلة يستخدم APCL كتقنية التأين، وتم تسجيلها في صورة m/z للأيون الجزيئي الأم. كانت درجة حرارة الغرفة من ٢٠ إلى

٢٥° درجة مئوية. تم تحـــضير (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one وبشائر أخرى، كما تم وصفه Mullen et al (2000) J. Med. Chem. 43.4045-4050. أشكال تقع تحت قائمة المواد المشعة من المركبات التي في الأمثلة مفيدة في ستارة لاكتشاف مركبات طبية جديدة ترتبط مع وتتواءم مع نشاط، عامل مضاد أو عامل مضاد جزئـــي أو عامـــل مـــساعد، لمستقبل 7 nicotinic acetylcholine α. تم تصنيعَ مثل هذه المركبات التي تقع تحت قائمة المواد المشعة إما عن طريق تأسيس مواد بدء تقع تحت قائمة المواد المشعة أو، في حالـــة الtritium، استبدال hydrogen بالـــ tritium باستخدام طرق معروفة. تشمل الطرق المعروفة: (١) إدخـــال مجموعة halogen تألف الكهرباء، ثم يتبع ذلك تخفيض halogen في وجود مـــصدر tritium، مثلاً، إدخال مجموعة hydrogen مع غاز tritium فـــي وجـــود محفـــز palladium ، أو (٢) استبدال hydrogen بالـــ tritium في وجود غاز tritium ومحفز عضوي معدني مناسب .(مثـــل، palladium).

مستحضر رقم (١):-

(*R*)-3'-(Thiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

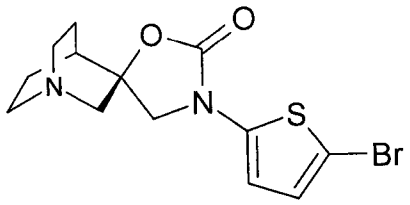


تم تقليب (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one. (0.0 مللـــي جـــرام، ٣,٥٨ مللي مول) و 5-bromothiophene (١,٧٥جم، ١٠,٧٤ مللي مـــول) وcopper (I) iodide (٦٩ مللي جم، ٠,٣٦ مللي مول) وpotassium carbonate (٤٩٥ مللي جم، ٣,٥٨ مللي مـــول) عند درجة حرارة ١٢٠° مئوية طوال الليل. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفـــة، تـــم تنقيـــة

المخلوط باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من methanol بـــه مجموعـــة أمونيا في chloroform ليعطي المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة صـــفراء اللـــون (٤٥٠ مللي جم) ZZ 265 (MH+)M

مستحضر رقم ٢:-

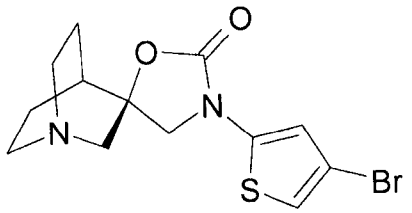
(*R*)-3'-(5-Bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تقليب (R)-3'-(Thiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one : (٤٢٥ مللي جم، ١,٦١ مللي مول) و N-bromosuccinimide (٢٨٧ مللي جـــم، ١,٦١ مللـــي مول) في DMF (٧ مل) عند درجة حرارة ٨٠° مئوية لمدة ٣ ساعات. تم السماح للمحلول بـــأن يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وبعد ذلك تم تخفيفه باستخدام chloroform ، وغـــسله باســـتخدام potassium carbonate مائية، وبعد ذلك بالـــ brine ، وبعد ذلـــك تـــم تجفيفـــه (magnesium sulfate) وترشيحه تبخره. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف ومـــيض يـــستخدم كميـــة متدرجة من methanol به مجموعة أمونيا ليعطي المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة صفراء (٤١٥ مللي جم). 22 343, 345 (MH^+)m

مستحضر رقم ٣:-

(*R*)-3'-(4-Bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

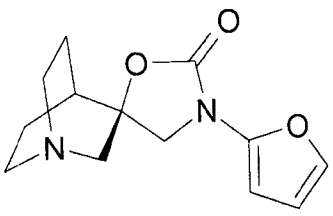


تم تقليب (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one (٤٧١ ملـــي جـــم، ٢,٥٨ مللي مول) و 2,4-dibromothiophene (١,٨٧٥جـــم، ٧,٧٥ مللـــي مـــول) و copper (I) iodide (٤٩٢ مللي جم، ٢,٥٨ مللي مول) وpotassium carbonate (٧١٥ مللي جـــم، ٥,١٧ مللي مول) وethylenediamine (١٧٠ ميكرولتر، ٢,٥٨ مللي مول) في 1,4-dioxane (٥مـــل) عند درجة حرارة ١١٠° مئوية طوال الليل، تم ترك التفاعل ليبرد، وبعد ذلك تم ترشيحه وغسله باستخدام ammonium hydroxide مائي وتبخيره. تم تنقية الراسب باســـتخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من methanol بـــه مجموعـــة ammoniated فـــي chloroform ليعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة صـــفراء اللـــون (٥٦٠ مللـــي جـــم)

m/z 343, 345 (MH^+)

مستحضر رقم ٤:-

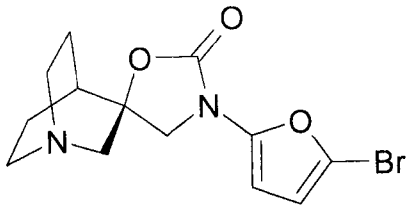
(*R*)-3'-(Furan-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب الذي في العنوان باستخدام طريقة مماثلة للطريقة التي تم وصفها لتحضير مستحضر رقم ٣ من (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one و ٢-بروفيوران. تم الحصول على (١,٤٩جم) من المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 249 (MH^+)

٥ مستحضر رقم ٥:-

(*R*)-3'-(5-Bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

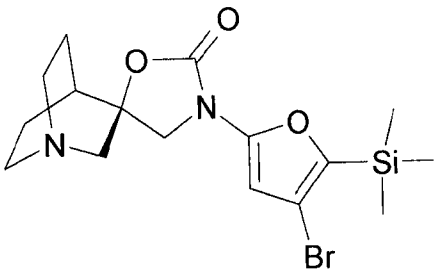


تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للطريقة التي تم وضعها في مستحضر رقم ٢ من (*R*)-3'-(furan-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

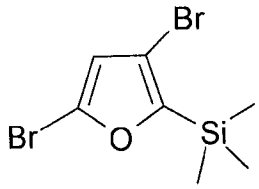
١٠ تم الحصول على (١,٧٠جم) من المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 327,329 ()MH^-

مستحضر رقم ٦:-

(*R*)-3'-[4-Bromo-5-(trimethylsilyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 2,4-Dibromo-5-(trimethylsilyl)furan



تـــم إضـــافة Lithium diisopropylamide (١,٨ مـــوللر فـــي heptane / tetrahydrofuran / ethylbenzene ، ١٦مل، ٢٨,٨ مللي مول) إلى محلـــول مـــن 2,3-dibromofuran (٥,٠ جـــم، ٢٢,١٤ مللي مول) في ether لا مائي (٢٠مل) الذي تم تقليبه عند درجة حرارة – ٧٨° مئوية. بعد ١٠ دقائق، تم إضافة trimethylsilyl chloride (٣,٦٥ مل، ٢٨,٨ مللي مول) عنـــد درجـــة حرارة –٧٨° مئوية، بعد ذلك تم تدفئة مخلوط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفـــة، وتـــم تقليبه لمدة ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل باستخدام ammonium chloride مائي مشبع ثم بعـــد ذلك تم تقسيم المخلوط بين الماء و ether . تم غـــسل طبقـــة ether بالمـــاء ثـــم تـــم تجفيفهـــا (magnesium sulfate) وترشيحها وتم تبخير المذيب. تم تنقية الراسب باستخدام كروما توجراف وميض يستخدم hexane ليعطي المركب المذكور في العنوان الفرعي في شكل زيـــت أصـــفر اللون (٨,٥جم)

m/z 297.299.301. تم استخدام الناتج الخام في الخطوة القادمة بدون أية تنقية إضافية.

ب) :

R)-3'-[4-Bromo-5-(trimethylsilyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

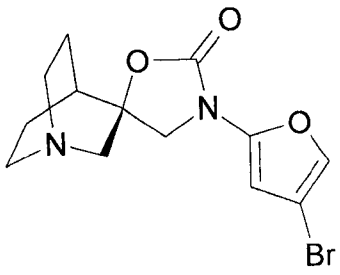
. تم تحضير المركب الذي في العنوان باستخدام طريقة مماثلة للطريقة التي تـم وصـفها فـي المستحضر رقم ٣ من :

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2,4-dibromo-5-(trimethylsilyl)furan

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٥٧٧ مللي جم) في شكل مادة صـلبة ذات لـون أصفر باهت. M/Z399,401 (MH^+)

مستحضر رقم ٧:-

(*R*)-3'-(4-Bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



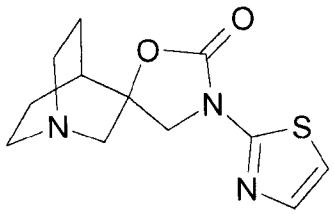
تم إضـافة Tetra-n-butylammonium fluoride (١ مـوللر محلـول فـي tetrahydrofuran ، ٢٠٢مل، ٢٠٢ مللي مول) إلى محلول من :

(*R*)-3'-[4-bromo-5-(trimethylsilyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

(٥٧٧ مللي جم، ١,٤٤ مول) في tetrahydrofuran (٥مل). تم تسخين المحلول عند درجة حرارة ٧٠° مئوية (درجة حرارة حمام) لمدة ٦ ساعات. تم تبخير مخلوط التفاعل حتى الجفاف، وتم تعريض الراسب لكروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من methanol به مجموعة أمونيا في chloroform كسائل تصفية تتابعية ليعطي المركب المذكور في شكل مادة صلبة ذات لون بني باهت (٣٨٧ مللي جم). m/z 327.329 (mh^+)

مستحضر رقم ٨:-

3'-(Thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) Methyl *N*-(thiazol-2-yl)carbamate :-

تم تقليب 2-Aminothiazole (١٠جم، ٩٩,٨٦ مللي مول) و triethylamine (٢٠,٢جم، ٢٠٠ مللي مول) وكمية محفزة من 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine in anhydrous tetrahydrofuran لا مائي (٢٠٠ مل) عند درجة حرارة صفر مئوية. تم إضافة Methyl chloroformate (١٨,٩مم، ٢٠٠ مللي مول) ببطء إلى المخلوط عند درجة الصفر المئوي. بعد ذلك تم تقليب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة لعدة ساعات. تم تبخير tetrahydrofuran ، تم إزالة الراسب في chloroform ، وتم غسل المحلول الناتج باستخدام ماء وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate

وترشيحه وبعد ذلك تم تبخير المذيب. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من ammoniated methanol في chloroform ليعطي المركب المذكور في العنوان الفرعي في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (١٧,٠جم) (m/z 159 (mh^-)

ب) : 3'-(Thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

٥ تم عمل معلّق في الماء (٣٠ مل) من :

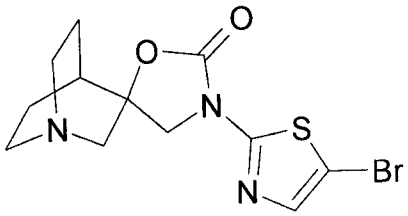
Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,2'-oxirane]-N1-trihydroboron (٣,٠ جم، ١٩,٦ مللي مول) و methyl N-(thiazol-2-yl)-carbamate (٣,٩جم، ٢٣,٥ مللي مول) و

tetra-*n*-butylammonium chloride (١,٠٩جم، ٣,٩٢ مللي مول)، وتم تقليب مخلوط التفاعل عند درجة حرارة ٨٠° مئوية طوال الليل. بعد التبريد لدرجة حرارة الغرفة، تم ترشيح مخلوط ١٠ التفاعل وتم غسل المادة الصلبة التي تم تجميعها باستخدام كمية صغيرة من الماء. بعد ذلك تم إذابة المادة الصلبة في acetone (٦٠ مل)، وتم إضافة ٦مل من حمض هيدروكلوريك مركز. تم تقليب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تبخير المذيب من المخلوط، بعد ذلك تم تقسيم الراسب بين potassium carbonate مائية و chloroform . تم تجفيف طبقة الchloroform باستخدام magnesium sulfate ، وترشيحها وتبخيرها لتعطي المركب المذكور في العنوان في ١٥ شكل مادة صلبة باهتة اللون (٣,٣ جم).(m/z 266 (MH^+)

مستحضر رقم ٩:-

3'-(5-Bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

الطريقة رقم ١:-



تم تقليب محلول يحتوي على :

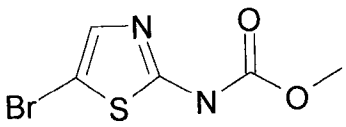
3'-(thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan -3,5'-oxazolidin]-2'-one (٢,٨جم، ١٠,٥٥ مللي مول) و *N*-bromosuccinimide (٣,٩جم، ٢١,٨٦ مللي مول) في:

N,N-dimethylformamide (١٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف المخلوط باستخدام chloroform ، وغسله باستخدام potassium carbonate مائية مشبعة ثم باستخدام brine وتجفيفه خلال، (magnesium sulfate ، ومن ثم تم تبخير المذيب. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من به مجموعة ammoniated methanol في chloroform ليعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة باهتة اللون (١,٧جم).

m/z 343, 345 (MH^+)

الطريقة رقم ٢:-

أ) Methyl *N*-(5-bromothiazol-2-yl)carbamate



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في تحضير المستحقـضر رقم ٨ (أ) من 2-amino-5-bromothiazole . تم الحصول على المركب الذي في العنـوان (٤,١ جم) في شكل مادة صفراء. M/Z237, 239 (MH^+)

ب) 3'-(5-Bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one:

تم تحضير المركب الذي في العنوان بطريقة مماثلة للطريقة التي تـم وصـفها فـي تحـضير المستحضر رقم ٨ (ب) من :

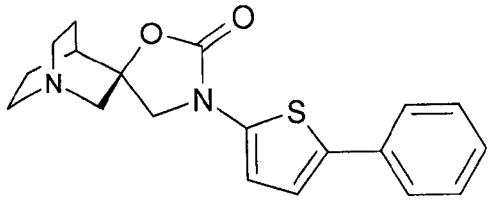
spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,2'-oxirane]-N1-trihydroboron and methyl *N*-(5-bromothiazol-2-yl)carbamate

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٦٥٠ مللي جم) في شكل مادة صلبة باهتة اللـون.

M/Z344, 346 (MH^-) (MH^-)

مثال رقم ١:-

(*R*)-3'-(5-Phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تسخين :

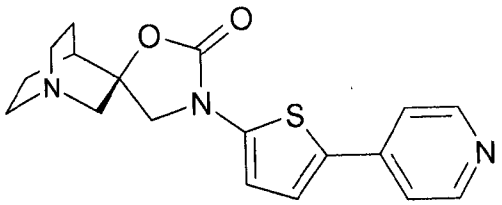
(*R*)-3'-(5-Bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

(٨٠ مللي جم، ٠,٢٣ مللي مول) و phenylboronic acid (٣١ مللي جم، ٠,٢٦ مللي مول) و potassium carbonate (١٠٥ مللي جم، ٠,٧٦ مللي مول) و

tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (٧ مللي جم، ٠,٠٠٦ مللي مول) في ethanol / 1,2-dimethoxyethane (٤:١ حجم/ حجم؛ ٢ مل) مع الإرجاع عند درجة حرارة ١٠٠° مئوية لمدة ٤ ساعة. تم ترك المحلول ليبرد وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره تم إجراء عملية التنقية باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من methanol به مجموعة أمونيا في chloroform ليعطي المركب المذكور في العنوان (٥٩ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. M/Z341 (MH^+)

مثال رقم ٢:-

(*R*)-3'-[5-(4-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



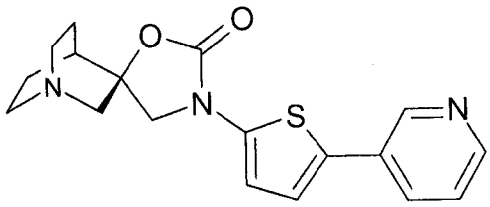
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ١ من :

(*R*)-3'-(5-bromo-thiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

و pyridine-4-boronic acid . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٣٤ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. M/Z342 (MH+)

مثال رقم ٣:-

(*R*)-3'-[5-(3-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب الذي في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مثال رقم ١ من :

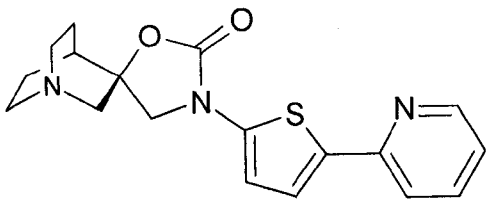
(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and

pyridine-3-boronic acid

تم عزل (٢٤ مللي جم) من المركب الذي في العنوان في شكل ملح hydrochloride الذي كـــان في شكل مادة تميل إلى الاصفرار m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ٤:-

(*R*)-3'-[5-(2-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تسخين :

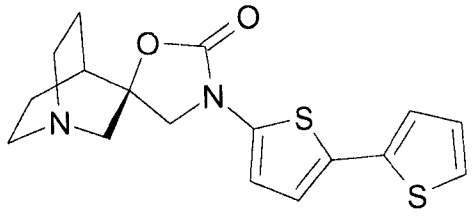
(*R*)-3'-(5-Bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

(١٠٨ مللي جم، ٠,٣١ مللي مول) و 2-tri-*n*-butylstannylpyridine (٢١٨ مللي جـــم، ٠,٥٠

مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (٣٦ مللي جم، ٠,٠٣ مللي مول) في toluene (٣,٥ مل) عند درجة حرارة ١٠٠° مئوية لمدة ٥ ساعات. تم ترشيح المحلول وبعد ذلك تم تنقيته باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة به مجموعة من ammoniated methanol في chloroform ليعطي المركب المذكور في العنوان (٧٣ مللي جم) في شكل مادة صلبة باهتة اللون(m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ٥:-

(*R*)-3'-[5-(Thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٤ من :

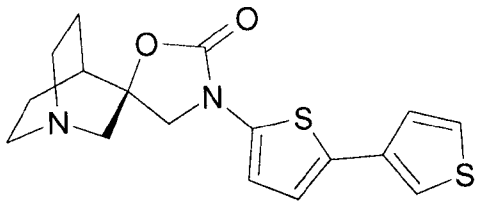
(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)thiophene.

تم إجراء عملية تنقية إضافية للمادة الصلبة التي تم الحصول عليها عن طريق كروماتوجراف الوميض باستخدام طور عكسي لكروماتوجراف سائل عالي الأداء على عمود C_{18} يستخدم كمية متدرجة من عدد خمسة ٥-٤٥٪ acetonitrile ماء (كل مذيب يحتوي على ١٪ من trifluoroacetic acid كمادة دارئة) كسائل تصفية تتابعية. تم تبخير الناتج الذي يحتوي على أجزاء. تم تقسيم الراسب بين potassium carbonate مائية مركزة و chloroform ، وتم تجفيف

طبقة chloroform (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها لتعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة تميل إلى الاصفرار (١٠٠ مللي جم). m/z 347 (MH^+)

مثال رقم ٦:-

(*R*)-3'-[5-(Thiophen-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

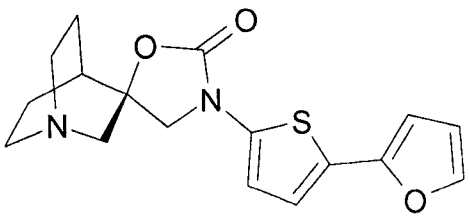


تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٢ من: (*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١١٨ مللي جم) في شكل مادة صلبة باهتة اللون.

m/z 347 (MH^+)

مثال رقم ٧:-

(*R*)-3'-[5-(Furan-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٥ من :

(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and

2-(tri-*n*-butylstannyl)furan

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٥٢ مللي جم) في شكل مادة صلبة باهتة اللون.

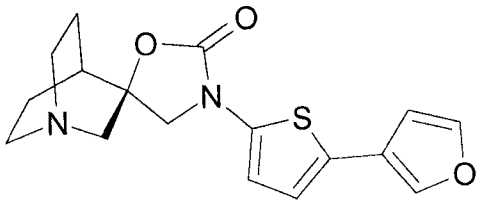
M/Z342 (MH^+)

٥

مثال رقم ٨:-

(*R*)-3'-[5-(Furan-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-

one



١٠ تم تحضير المركب الذي في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٢ من :

(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and

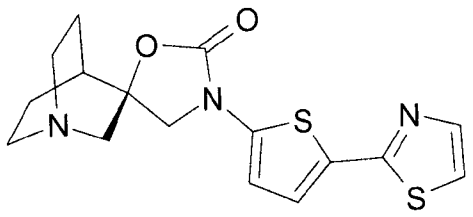
furan-3-boronic acid

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٤٥ مللي جم) في شكل مادة صلبة باهتة اللون.

m/z 347 (MH^+)

مثال رقم ٩:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



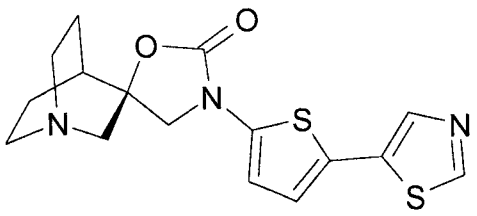
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٥ من:

(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة باهتة اللون، m/z 348 (MH^+)

مثال رقم ١٠:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة لتي تم ذكرها في المثال رقم ٥ من:

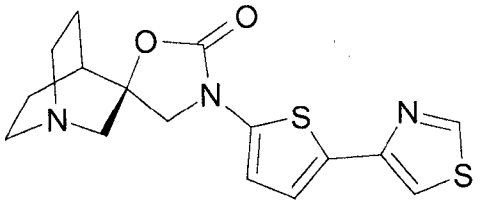
(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and

5-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole

تم الحصول على(٣١ مللي جم) من المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت$m/z\ 348\ (MH^+)$

٥ مثال رقم ١١:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة لتي تم ذكرها في المثال رقم ٥ من:

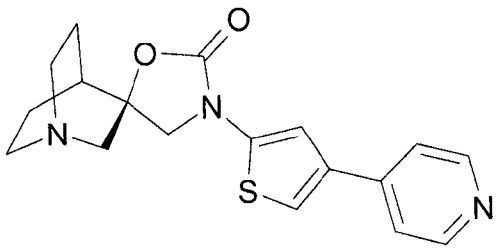
(*R*)-3'-(5-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and ١٠

4-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole

تم الحصول على(٢٧ مللي جم) من المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت$m/z\ 348\ (MH^+)$

مثال رقم ١٢:-

(*R*)-3'-[4-(4-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



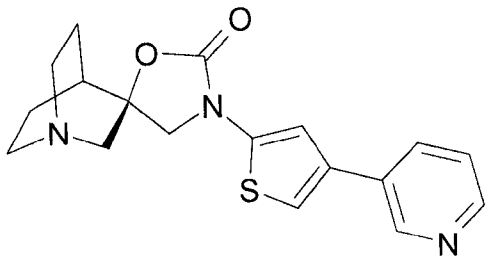
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة لتي تم ذكرها في المثال رقم ٥ من :

(*R*)-3'-(4-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and pyridine-4-boronic acid

تم الحصول على المادة الصلبة كروماتوجراف وميض تم تنقيته مرة أخرى باستخدام طور عكسي من كروماتوجراف سائل عالي الأداء على عمود RP قطبي طراز Phenomenex® يستخدم كمية متدرجة من ٥-٤٥٪ acetonitrile ماء (كل مذيب يحتوي على ٠,١٪ من trifluoroacetic acid كمادة دارئة) كسائل تصفية تتابعية. تم تقسيم الراسب بين potassium carbonate مائي مشبع و chloroform وتم تجفيف طبقة chloroform (magnesium sulfate)، وترشيحها وتبخيرها لتعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت (٧٤ مللي جم) m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ١٣:-

(*R*)-3'-[4-(3-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

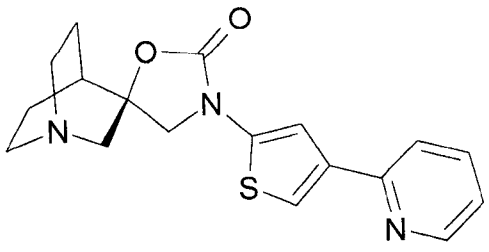


تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ١٢ من (*R*)-3'-(4-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and pyridine-3-boronic acid.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٧٣ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت $m/z\ 342\ (MH^+)$

مثال رقم ١٤:-

(*R*)-3'-[4-(2-Pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ٥ من :

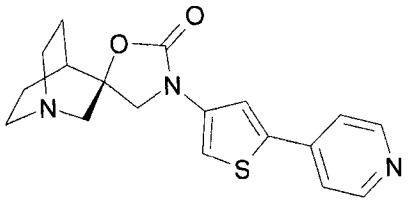
(*R*)-3'-(4-bromothiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and

2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

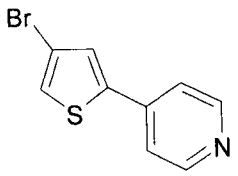
تم الحصول على المادة الصلبة من كروماتوجراف وميض تم تنقيته مرة أخرى باستخدام طور عكسي من كروماتوجراف سائل عالي الأداء على عمود طور عكسي قطبي يستخدم كمية متدرجة من ٥-٤٥٪ acetonitrile ماء (كل مذيب يحتوي على ٠,١٪ من trifluoroacetic acid كمادة دارئة) كسائل تصفية تتابعية. تم تبخير الناتج الذي يحتوي على أجزاء. تم تقسيم الراسب بين potassium carbonate مائي مشبعة و chloroform ، وتم تجفيف طبقة chloroform (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها لتعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت. m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ١٥:-

(*R*)-3'-[2-(4-Pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 4-Bromo-2-(4-pyridyl)thiophene



تم إرجاع 2,4-Dibromothiophene(٢,٩٧جم، ١٢,٢٨ مللي مول) و pyridine-4-boronic acid (١,٥ جم، ١٢,٢٨ مللي مول) و potassium carbonate (٥,٥٢جم، ٣٩,٩١ مللي مول) و

tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (٤٢٦ مللي جم، ٠,٣٨ مللي مول) في ethanol 1,2-dimethoxyethane / (١: ٤ حجم/حجم؛ ١٠٠ مل) عند درجة حرارة ١٠٠° درجة مئوية لمدة ٧ ساعات. تم ترك المحلول ليبرد، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من ethyl acetate في hexane ليعطي مادة صلبة صفراء اللون التي هي المركب المذكور في العنوان الفرعي (١,٥٢جم) m/z 240, 242 (MH^+)

ب) :

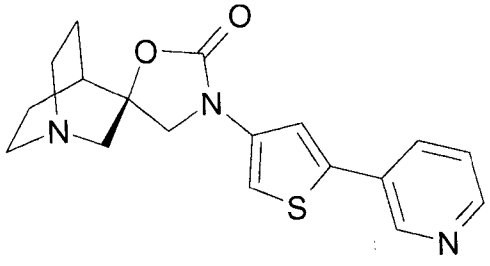
(*R*)-3'-(2-(4-Pyridyl)thiophen-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المستحضر رقم (٣) من (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one. و

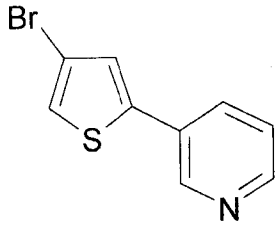
4-bromo-2-(4-pyridyl)thiophene باستخدام عدد ٢ مكافئ من copper (I) iodide. تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١,٧٠جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ١٦:-

(*R*)-3'-(2-(3-Pyridyl)thiophen-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 4-Bromo-2-(3-pyridyl)thiophene :-



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ١٥ لتحضير 4-bromo-2-(4-pyridyl)thiophene من :

٥ 2,4-dibromothiophene and pyridine-3-boronic acid. تم الحصول على المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت. m/z 240, 242 (MH^+)

ب):

(*R*)-3'-[2-(3-Pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المستحضر رقم ٣ ١٠ من :

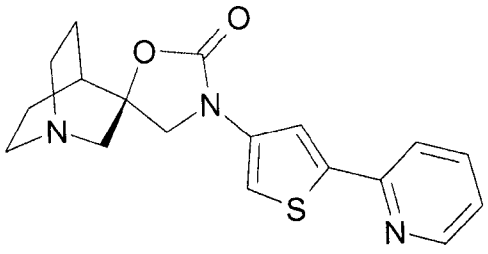
(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-bromo-2-(3-pyridyl)thiophene

تم الحصول على المركب الذي في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت،

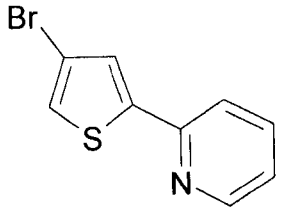
m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ١٧:-

(*R*)-3'-[2-(2-Pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 4-Bromo-2-(2-pyridyl)thiophene:-



تم إرجاع 2,4-Dibromothiophene (٦٩٥ مللي جم، ٢,٨٧ مللي مول) و 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine (٨٣٠ مللي جم، ١,٩٢ مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (٢٢٠ مللي جم، ٠,١٩ مللي مول) في ٣ مل toluene عند درجة حرارة ١٢٠° مئوية طوال الليل. بعد ترشيح الراسب الصلب، تم تنقية مخلوط التفاعل باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من ethyl acetate في hexane ليعطي مادة صلبة ذات لون بيج هي المركب المذكور في العنوان (٣٤٠ مللي جم).

m/z 240, 242 (MH^+)

ب) :

(*R*)-3'-[2-(2-Pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

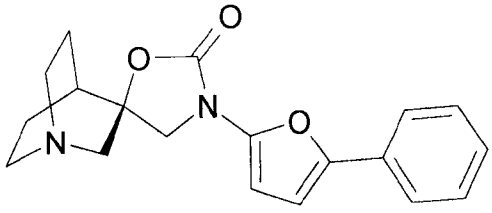
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المستحـــضر رقـــم ٣ من:

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-bromo-2-(2-pyridyl)thiophene.

تم الحصول على (١٤٠ مللي جم) من المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صـــلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ١٨:-

(*R*)-3'-(5-Phenylfuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



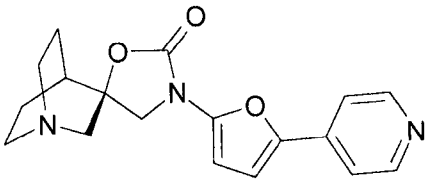
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٢ من :

(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

و phenylboronic acid . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٤٩ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 325 (MH^+)

مثال رقم ١٩:-

(*R*)-3'-[5-(4-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



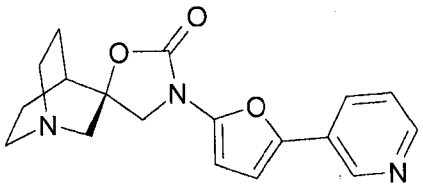
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٢ من :

(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

و pyridine-4-boronic acid . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٧٠١ مللي جـم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. m/z 326 (MH^+).

مثال رقم ٢٠:

(*R*)-3'-[5-(3-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



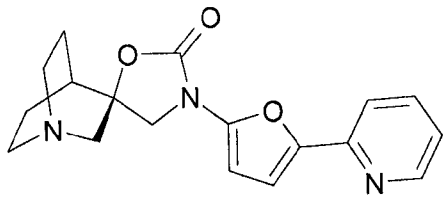
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٢ من:

(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and pyridine-3-boronic acid.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٢٠٦ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لـون أصفر باهت. m/z 326 (MH^+).

مثال رقم ٢١:-

(*R*)-3'-[5-(2-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



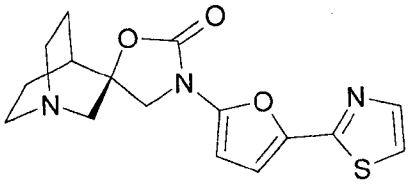
تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٣٥٦ مللي جم) في شكل مادة صلبة تميل إلى اللون الأصفر. m/z 326 (MH^+).

مثال رقم ٢٢:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

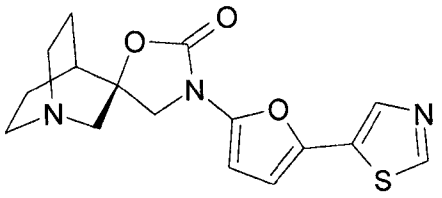
(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (١٩ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 332 (MH^+)

مثال رقم ٢٣:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-5-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



٥ تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

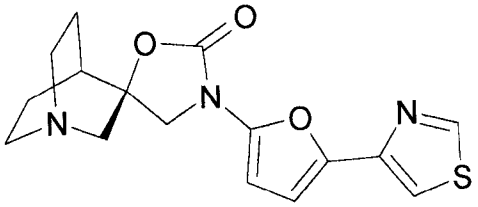
(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 5-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٤٠ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 332 (MH^+)

١٠ مثال رقم ٢٤:-

(*R*)-3'-[5-(Thiazol-4-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

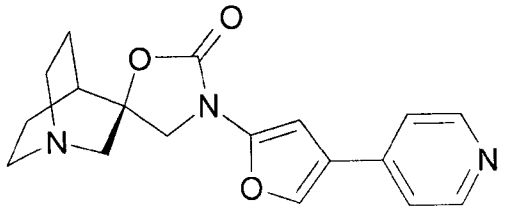
(*R*)-3'-(5-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-(tri-*n*-butylstannyl)thiazole.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٨١ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 332 (MH^+)

مثال رقم ٢٥:-

(*R*)-3'-[4-(4-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

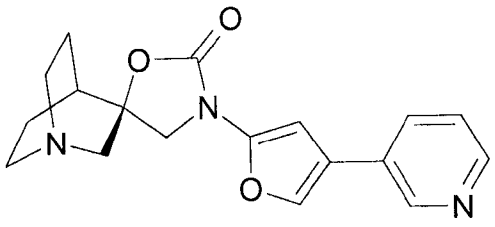
(*R*)-3'-(4-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٢١ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 326 (MH^+)

مثال رقم ٢٦:-

(*R*)-3'-[4-(3-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



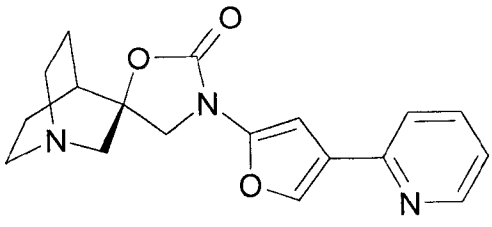
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ١٢ من:

(*R*)-3'-(4-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and pyridine-3-boronic acid.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١٠٥ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لـــون باهت. m/z 326 (MH^+)

مثال رقم ٢٧:-

(*R*)-3'-[4-(2-Pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من :

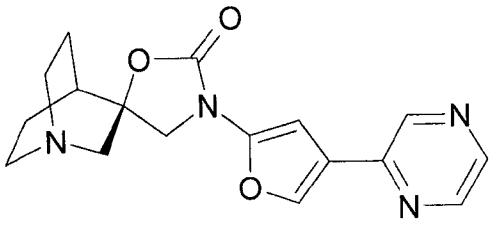
(*R*)-3'-(4-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٢٠ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 326 (MH^+)

مثال رقم ٢٨:-

(*R*)-3'-(4-(Pyrazin-2-yl)furan-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



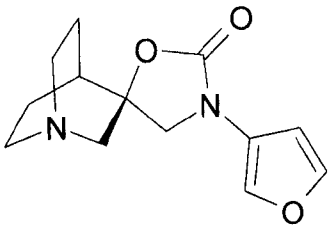
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المثال رقم ١٤ من (*R*)-3'-(4-bromofuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyrazine.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٢ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

m/z 327 (MH^+)

مثال رقم ٢٩:-

(*R*)-3'-(Furan-3-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



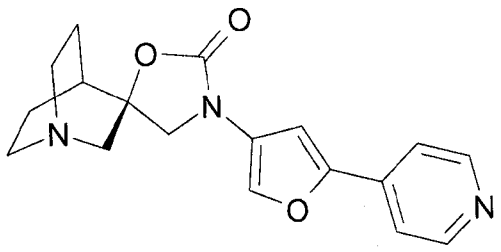
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في المستحـــضر رقـــم ٣ من:

(*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one .3-bromofuran. تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٤٤٥ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت.

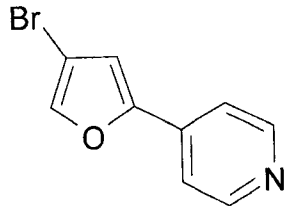
٥ m/z 249 (MH^+)

مثال رقم ٣٠:-

(*R*)-3'-[2-(4-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 4-Bromo-2-(4-pyridyl)-furan



١٠

تم تسخين كل من 2,4-Dibromo-5-(trimethylsilyl)furan(٨,٩٧ جـــم) و pyridine-4-boronic acid (١,٨٥جم، ١٥,١ مللي مول) و potassium carbonate (٦,٢٤جم و ٤٥,٢ مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (٤٣٥ مللي جم، ٠,٣٨ مللي مول) مع الإرجـــاع في ethanol / 1,2-dimethoxyethane (١: ٤ حجم/حجم؛ ١٠٠ مل) عند درجة حـــرارة ١٠٠°

مئوية لمدة ٦ ساعات تم ترك المحلول ليبرد، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم تنقية الراسب باستخدام كروما توجراف وميض يستخدم كمية متدرجة من ethyl acetate في hexane ليعطي المركبات المذكورة في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون بني (١,٤٥ جم)، m/z 224, 226 (MH^+)

ب) :

(*R*)-3'-[2-(4-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

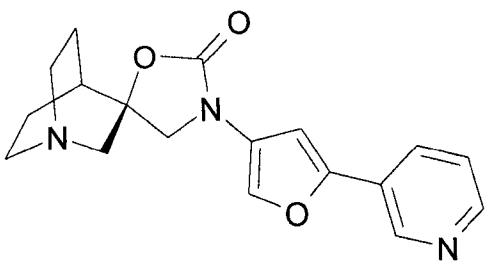
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المستحضر رقم ٣ من :

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-bromo-2-(4-pyridyl)furan

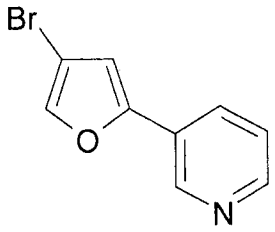
باستخدام ٤ مكافئات من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب الذي في العنوان (١٢٤ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت، m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ٣١:-

(*R*)-3'-[2-(3-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 4-Bromo-2-(3-pyridyl)furan



تم تحضير المركب الفرعي المذكور بطريقة مماثلة للتي تم وصفها لتحضير :

4-bromo-2-(4-pyridyl)-furan from 2,4-dibromo-5-(trimethylsilyl)furan and pyridine-3-boronic acid.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي (٧٢٥ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون بيج m/z 224, 226 (MH^+)

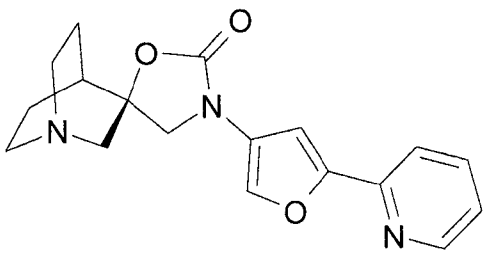
ب) :

(*R*)-3'-[2-(3-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

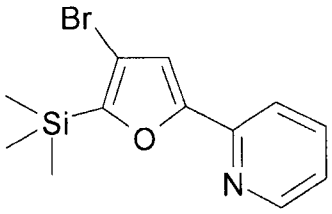
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مستحضر رقم ٣ من 3-bromo-5-(3-pyridyl)-furan ،(*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one باستخدام ٣ مكافئ من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١١٩ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت، m/z 342 (MH^+)

مثال رقم ٣٢:-

(*R*)-3'-[2-(2-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 3-Bromo-5-(2-pyridyl)-3-(trimethylsilyl)furan :-



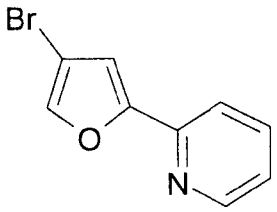
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم ذكرها في تحضير :

4-bromo-2-(2-pyridyl)thiophene from 3,5-dibromo-2-(trimethylsilyl)furan and 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب الذي في العنوان ٤,٩٦جم) في شكل مادة صلبة ذات لون بني خفيف،

m/z 296, 298 (MH^+)

ب) 4-Bromo-2-(2-pyridyl)-furan



تم إضافة Tetra-n-butylammonium fluoride (١ مولار في tetrahydrofuran ، ٢٥,١ مل، ٢٥,١١ مللي مول) إلى محلول من :

3-bromo-5-(2-pyridyl)-3-(trimethylsilyl)furan (٤,٩٦جم، ١٦,٤٧ مللي مول) في tetrahydrofuran (٥٠ مل). تم تسخين مخلوط التفاعل عند ٧٠° درجة مئوية (درجة حرارة حمام) لمدة ٦ ساعات. تم تبخير مخلوط التفاعل، وتم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم hexane كسائل تصفية تتابعية ليعطي المركب المذكور في العنوان الفرعي في شكل مادة صلبة ذات لون بني خفيف (٣,٠٢جم). m/z 224, 226 (MH^+)

ج):

(*R*)-3'-[2-(2-Pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

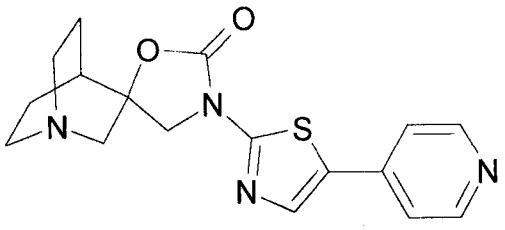
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مستحضر رقم ٣ من (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one. و

3-bromo-5-(2-pyridyl)-furan باستخدام ٢ مكافئ من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب الذي في العنوان (٩٠ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون أصفر باهت.

M/Z342 (MH^+)

مثال رقم ٣٣:

3'-[5-(4-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مثال رقم ١٤ من :

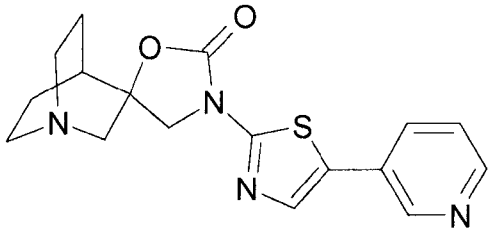
3'-(5-bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 4-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٥٢ مللي جم) في شكل مادة صـــلبة ذات لـــون باهت.

m/z 343(MH^+)

مثال رقم ٣٤:-

3'-[5-(3-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مثال رقم ١٤ من :

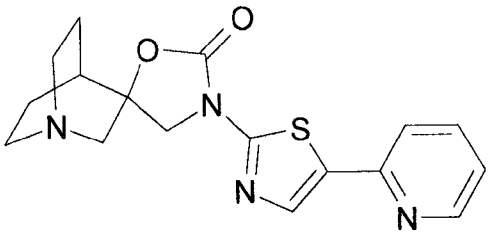
3'-(5-bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 3-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٨٧ مللي جم) في شكل مادة صـــلبة ذات لـــون باهت.

m/z 343(MH^+)

مثال رقم ٣٥:-

3'-[5-(2-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مثال رقم ١٤ من :

3'-(5-bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine.

تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٣٥ مللي جم) في شكل مادة صلبة ذات لون باهت.

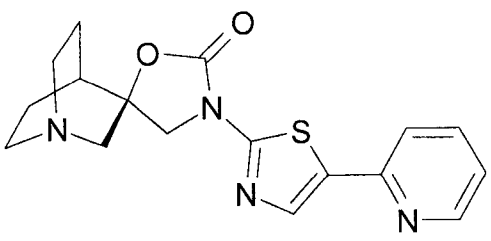
مثال رقم ٣٦ ومثال رقم ٣٧:-

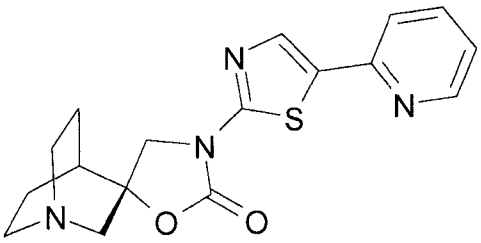
(*R*)-3'-[5-(2-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

مثال رقم ٣٦.

(*S*)-3'-[5-(2-Pyridyl)thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

مثال رقم ٣٧.





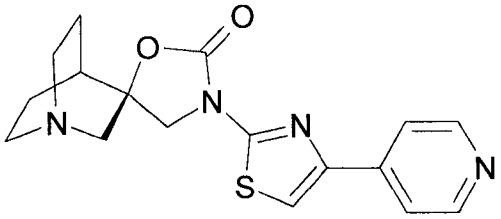
المركب :

Racemic 3'-[5-(2-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

تم فصله إلى متشاكلاته باستخدام كروماتوجراف مائع عالي الدقة كيرالي تم إجراؤه على عمود كيرالي AS-H يستخدم ١:١ من isopropanol وأول أكسيد كربون عالي الدقة يحتوي على ٠,٥٪ dimethyl ethyl amine كسائل تصفية تتابعية ليعطي المركبات المذكورة في العنوان في شكل مواد صلبة عديمة اللون كل منها لها m/z 343 (MH^+)

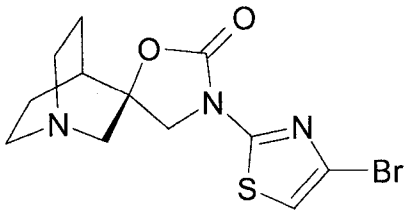
مثال رقم ٣٨:-

(R)-3'-[4-(4-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) :

(*R*)-3'-(4-Bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم إضافة Sodium hydride (٢٦٥ مللي جم، ٦,٥٩ مللي مول) إلى محلول من (*S*)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one. (١,٠جم، ٥,٤٩ مللي مول) الذي تم تقليبه في *N,N*-dimethyl formamide (١٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك تم تسخين مخلوط ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. تم إضافة 2,4-Dibromothiazole (٢,٧جم، ١٠,٩٨ مللي مول) إلى مخلوط التفاعل وتم التقليب المستمر طوال الليل عند درجة حرارة ٥٠o مئوية. تم ترك التفاعل ليبرد، بعد ذلك تم إخماده باستخدام أمونيوم مشبع تم تخفيفه باستخدام كمية كبيرة من الchloroform . تم غسل الطبقة العضوية باستخدام potassium carbonate مائية مشبعة وبعد ذلك تم تجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها، وتم تبخير المذيب. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية متدرجة بـه مجموعة ammoniated methanol في chloroform ليعطي مادة صلبة (٣٦٩ مللي جم) التي كانت مخلوط بنسبة ١:١ من :

(*R*)-3'-(4-bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one, m/z 344, 346 (MH^+) and (*R*)-3'-(4,5-dibromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one, m/z 422, 424, 426 (MH^+).

ب) :

(*R*)-3'-[4-(4-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المثال رقم ١٤ من تفاعل مخلوط من :

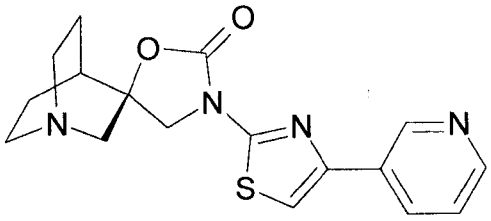
of (*R*)-3'-(4-bromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and (*R*)-3'-(4,5-dibromothiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

مع 4-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine . تم إجراء عملية فصل باستخدام طور عكسي من كروماتوجراف سائل عالي الأداء متبوعاً بعملية تحويل إلى القاعدة الحرة كما تم وصفه في مثال رقم ١٤ لتعطي المركب المذكور في العنوان (+MH) 434 m/z؛ و

(*R*)-3'-[4,5-di(4-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

مثال رقم ٣٩:-

(*R*)-3'-[4-(3-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



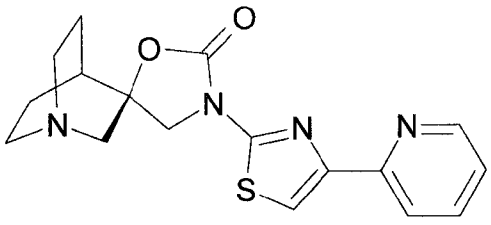
تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وضعها في المثال رقم ٣٨ باستخدام 3-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine. بعد إجراء عملية الفصل باستخدام طور عكسي من كروماتوجراف سائل عالي الأداء وعملية التحويل إلى القاعدة الحرة، تم الحصول على المركب المذكور في العنوان، (+MH) 343 m/z و

(*R*)-3'-[4,5-di(3-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

(٦١ مللي جم) m/e 420 (MH+)، في شكل مواد صلبة.

مثال رقم ٤٠:-

(*R*)-3'-[4-(2-Pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



تم تحضير المركب المذكور في العنوان بطريقة مماثلة للتي تم وضعها في المثال رقم ٣٨ باستخدام 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine. بعد إجراء عملية الفصل باستخدام طور عكسي من كروماتوجراف سائل عالي الأداء وعملية التحويل إلى القاعدة الحرة، تم الحصول على المركب المذكور في العنوان، m/z 343 (MH+) و

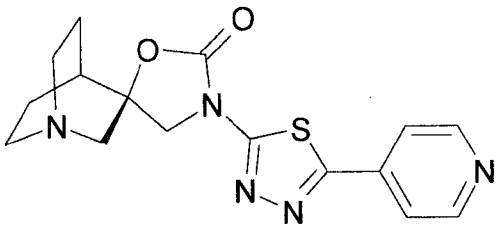
(*R*)-3'-(4,5-di(2-pyridyl)thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

في شكل مواد صلبة.

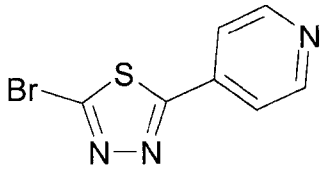
m/e 420 (MH+)

مثال رقم ٤١:-

(*R*)-3'-[5-(4-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 2-Bromo-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole :-



تم عمل معلق من 2-Amino-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole (٢,٠جم، ١١,٢ مللي مول) في ٤٨٪ hydrobromic acid مائي (٥,٦ مل) وتم التقليب عند درجة حرارة صفر مئوية. تم إضافة بروم (٥,٠٦ مل، ٩٨,٨ مللي مول) بالتنقيط إلى المخلوط عند درجة حرارة صفر مئوية. تم إضافة ماء (١٥ مل) ببطء متبوعاً بمحلول من sodium nitrite (١,٩٧جم، ٢٨,٦ مللي مول) في ماء (٢,٨ مل). تم التقليب المستمر لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الصفر المئوي. تم إضافة هيدروكسيد sodium (١٠,٠جم) في ماء (١٠مل) ببطء إلى مخلوط التفاعل بينما تم الحفاظ على درجة الحرارة أقل من ٢٠° درجة مئوية. بعد ذلك تم استخلاص مخلوط التفاعل باستخدام chloroform ، بعد ذلك تم غسل محلول chloro فوم بالماء، وتجفيفه (magnesium sulfate)، وترشيحه، وتم تبخير المذيب. تم تنقية الراسب باستخدام كروماتوجراف وميض يستخدم كمية

متدرجة من ethyl acetate في hexane ليعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون بني (١,٢٨جم)، m/z 242, 244 (MH+)

ب) :

(*R*)-3'-[5-(4-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

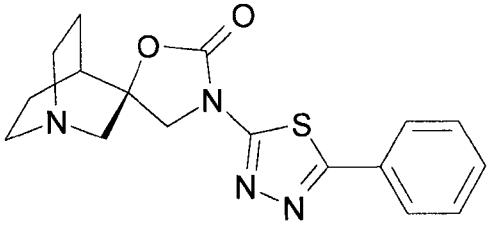
تم تحضير المركب بطريقة مماثلة التي تم وصفها في المستحضر رقم ٣ من :

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-bromo-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole

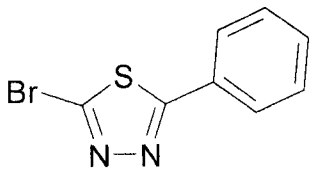
باستخدام عدد خمسة ٥ مكافئ من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة m/z 344 (MH+)

مثال رقم ٤٢:-

(*R*)-3'-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 2-Bromo-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole



تم تحضير المركب بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مثال رقم ٤١ (أ) من :

2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole تم الحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي في شكل مادة صلبة عديمة اللون، m/z 241, 243 (MH+)

ب) :

(*R*)-3'-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

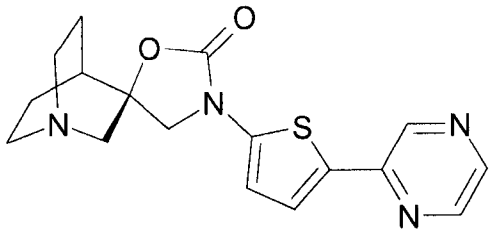
تم تحضير المركب بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في مستحضر رقم ٣ من :

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-bromo-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole

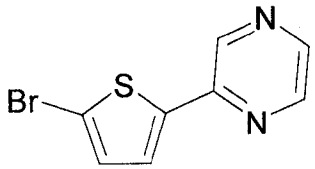
باستخدام ٥ مكافئ من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١٨٠ مللي جم) في شكل مادة صلبة صفراء اللون، m/z 343 (MH+).

مثال رقم ٤٣:-

(*R*)-3'-[5-(2-Pyrazolyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one



أ) 2-Bromo-5-(2-pyrazolyl)thiophene



تم تسخين محلول يحتوي على 2,5-dibromothiophene (٥,٠ مل، ١٠,٣جم، ٤٤,٤ مللي مول)، 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyrazole (٤,٠٩ جم، ١١,٠ مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (٠,٦٧ جم، ٠,٥٨ مللي مول) في toluene (٥٠ مل) مع الإرجاع في جو من argon لمدة ٦ ساعات. تم تبخير المحلول وتم تعريض الراسب لكروماتوجراف وميض على silica يستخدم كمية متدرجة من ٠,٢٥٪ ethyl acetate / hexane كسائل تصفية تتابعية. تم تبخير الناتج المحتوي على أجزاء ليعطي المركب المذكور في العنوان الفرعي (٧٧ مللي جم) في شكل مادة صلبة، m/z 241, 243 (MH+).

ب) :

(*R*)-3'-[5-(2-Pyrazolyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one

تم تحضير المركب بطريقة مماثلة للتي تم وصفها في المستحضر رقم ٣ من :

(*S*)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one and 2-bromo-5-(2-pyrazolyl)thiophene

باستخدام ٣,٦ مكافئ من copper (I) iodide . تم الحصول على المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة ذات لون باهت (MH+) 343 m/z.

يتضمن الاختراع الحالي على سبيل التقديم، وليس على سبيل الحصر، المركبات الآتية بعد وأملاح منها مقبولة صديلانياً قد يتم تحضيرها بواسطة أولئك الذين عندهم خبرة في الفن باستخدام عمليات وطرق مماثلة للتي تم وصفها في هذا الطلب:

(*R*)-3'-(5-phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(4-phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(4-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(2-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(2-phenylthiophen-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(4-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(3-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(2-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-3-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-3-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-4-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-5-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(5-phenylfuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-4-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-5-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(4-phenylfuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(4-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(3-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(2-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-4-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-5-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(2-phenylfuran-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(4-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(3-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(2-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-3-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-3-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-4-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-5-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

3'-[5-(4-pyridyl)-thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

3'-[5-(3-pyridyl)-thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

3'-[5-(2-pyridyl)-thiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)-thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*S*)-3'-[5-(2-pyridyl)-thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(4-pyridyl)-thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(3-pyridyl)-thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

and

(*R*)-3'-[4-(2-pyridyl)-thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

يتضمن الاختراع الحالي أيضاً، على سبيل التقديم، وليس على سبيل الحصر، المركبات الآتيـــة بعد وأملاح منها مقبولة صيدلانياً قد يتم تحضيرها بواسطة أولئك الذين لهم خبـــرة فـــي الفـــن باستخدام عمليات وطرق مماثلة للتي تم وصفها في هذا الطلب:-

(R)-3'-{5-[3-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-diethylcarbamoyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-aminophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-dimethylamino)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(propionylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(butyrylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(benzoylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(2-propoxy)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-6-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-7-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-8-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(pyrimidin-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(pyrimidin-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(2-phenylthiazol-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(2-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(2-phenylthiazol-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(2-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(5-phenyloxazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-pyridyl)oxazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(4-phenyloxazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[4-(2-pyridyl)oxazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[4-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[4-(4-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(2-phenyloxazol-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(2-pyridyl)oxazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-(2-phenyloxazol-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(2-pyridyl)oxazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; and

(R)-3'-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

يتضمن الاختراع الحالي أيضاً على سبيل التقديم، وليس على سبيل الحصر، المركبات الآتية بعد وأملاح منها مقبولة صيدلانياً قد يتم تحضيرها بواسطة أولئك الذين لهم خبرة في الفن باستخدام عمليات وطرق مماثلة للتي تم وضعها في هذا الطلب:-

(R)-3'-[5-(2-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3,4-dichlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-methylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-trifluoromethylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-trifluoromethylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(4-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(naphthalen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(benzofuran-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(benzo[b]thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-fluoropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-chloropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-methoxypyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(2-aminopyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[2-(N,N-dimethylamino)pyridin-3-yl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(5-chloropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(5-methoxypyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(5-aminopyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; and

(R)-3'-{5-[5-(N,N-dimethylamino)pyridin-3-yl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

- التأثير ا لدوائي:-

قد يتم قياس التأثير الدوائي لمركبات الاختراع باستخدام الاختبارات الموضحة فيما بعد:-

- اختبار أ- اختبار الصلة بالنوع α7nAchR الفرعي:-

[^{125}I] [^{١٢٥}I]-α-Bungarotoxin (BTX) المرتبط بأغشية قرن آمون في دماغ فأر:-

تم تجنيس قرون آمون في أدمغة فئران في ٢٠مجم من مادة تجنيس دارئة باردة (HB: تركيزات المكونات (mM): tris(hydroxymethyl)aminomethane :٥٠ $MgCl_2$1 :؛

Nacl 120: KCl 5 : PH 7.4). تم تسليط قوة طرد مركزية على المادة المتجانسة لمدة ٥ دقائق عند ١٠٠٠g، تم تجميع المادة الطافية وتم إعادة استخلاص الكريات. المواد الطافية التي تم تجميعها تعرضت لقوة طرد مركزية لمدة ٢٠ دقيقة عند ١٢٠٠٠g، وتم غسلها وتم عمل معلّق منها مرة أخرى في HB. تم تعبئة الأغشية (٣٠-٨٠ ميكروجرام) باستخدام :

[^{125}I]α-BTX, 1 mg/mL BSA (زلال مصل بقري)، عقار الاختبار، وإما ٢ mM من $CaCL_2$ أو ٠,٥ mM من EGTA [ethylene glycol-bis(β-aminoethylether)] لمدة ٢ ساعة عند درجة حرارة ٢١° مئوية، وبعد ذلك تم ترشيحه وغسله ٤ مرات فوق مرشحات ألياف زجاجية glass fibre filters من نوع Whatman (السمك C) باستخدام مجمع الخلايا من نوع Brandel. تم معالجة المرشحات قبل استعمالها لمدة ٣ ساعات باستخدام ١٪ (BSA/ ٠,٠١٪ PEI (polyethyleneimine)في ماء وهذه العملية كانت هامة من عمل دقيق للمرشحات (٠,٠٧٪ من مجموع ما تم عدُّه في الدقيقة). لم يتم وصف رابطة محددة باستخدام ١٠٠ ميكرومتر (-) نيكوتين، كانت الرابطة المحددة بالفعل ٧٥٪.

اختبار ب- اختبار الصلة بالنوع α4nAchR الفرعي: [^{3}H]-(-)-nicotine رابطة نيكوتين: باستخدام طريقة معدلة من Martion Kellarg Barrows - (Mol Pharm) (١٩٨٧) ٣١: ١٦٩ - ١٧٤)، مخ فأر (قرون آمون ولحاء) تم تجنيسها كما في اختبار ربط [^{125}I]α-BTX، تم تعريضه لقوة طرد مركزية لمدة ٢٠ دقيقة عند ١٢,٠٠٠ gx، وتم غسله مرتين وبعد ذلك تم عمل معلّق منه مرة أخرى في HB يحتوي على ١٠٠ ميكرومولار diisopropyl fluorophosphate . بعد ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة ٤° مئوية، تم تعبئة الأغشية (حواليْ ٥ مللي جم) باستخدام ٣ nM [^{3}H]-(-)-nicotine ، عقار الاختبار، atropine μM1 ، وإما $Cacl_2$ mMC أو ٠,٥ mM EGTA لمدة ١ ساعة عند درجة حرارة ٤ درجة مئوية. وبعد ذلك تم الترشيح فوق مرشحات ألياف زجاجية من نوع What man (السمك C) (تم معالجتها قبل استخدامها لمدة ١ ساعة باستخدام ٥٪ Pel) باستخدام مجمع خلايا من نوع Brandel. لم يتم وصف أي رابطة محددة باستخدام ١٠٠ carbachol mM ، وكانت الرابطة المحددة ٨٤٪.

تحليلات بيانات الترابط للاختبارين أ و ب:- تم حساب قيم IC_{50} ومعاملات Hill الكاذبة (nH) باستخدام برنامج مواءمة منحنى غير خطي

ALLFIT (DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102).

٥ تم موائمة منحنيات التشبع مع نموذج موقع واحد، باستخدام برنامج التسجيل غير الخطي

ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), yielding KD values of 1.67 and 1.70 nM for the [125I]-α-BTX and [3H]-(–)-nicotine ligands respectively. Ki values were estimated using the general Cheng-Prusoff equation:

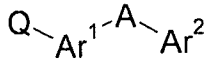
Ki-[IC50]/((2+([ligand]/[KD])n)l/n-1)

١٠ عندما استخدمت قيمة n = 1 كلما كانت nH<1.0 واستخدمت n = 2 عندما كانت nH≥ 1.0. تم اختبار العينات في triplicate وكانت مطابقة لـ ± ٥٪. تم تحديد قيم Ki باستخدام ٦ تركيزات دوائية أو أكثر. مركبات الاختراع هي مركبات ذات صلات ربط (Ki) أقل من ١٠٠٠ nM في اختبار أ أو ب، وتشير إلى أنه من المتوقع أن يكون لها نشاط علاجي مفيد.

- تتميز مركبات الاختراع بأنها قد تكون أقل سُمِّية، وأكثر تأثيراً، ذات مفعول طويل المدى، ١٥ وذات مجال نشاط واسع، وأكثر فاعلية، ذات آثار جانبية أقل ما يمكن، ويتم امتصاصها في الجسم بسهولة أو ذات خواص دوائية مفيدة أخرى.

عناصر الحماية

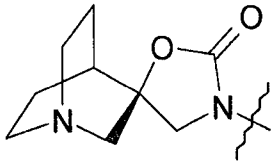
١ ١ - مركب طبقاً للصيغة I:-

٢ 

I;

٣ وأملاح منه مقبولة صيدلانياً حيث:

٤ Q هي شق من الصيغة II

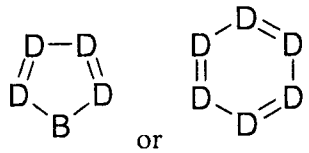
٥ 

II;

٦ -A- يتم اختبارها من بين -O- أو -S- أو -NR^1- أو هي رابطة تربط مباشرة بين Ar^1

٧ و Ar^2؛

٨ Ar^1 يتم اختبارها من الصيغة III أو IV:-

٩ 

III IV

١٠ حيث B هي O أو S أو NR^1؛

١١ R^1 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3؛

١٢ D تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين N أو CR^2، بشرط أن تكون D

١٣ هي N فيما لا يزيد عن مرتين.

١٤ R^2 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3 - أو - C_6

١٥ alkenyl C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو halogen أو CN – أو NO_2 – أو $C(O)R^4$ –

١٦ أو $S(O)nR5$ – أو NR^6 R^7 – أو OR^8 – أو Q أو رابطة بشرط أن تكون R^2 هي Q

١٧ مرة واحدة، وتكون رابطة تربط Ar^1 مع A مرة واحدة، أو عندما تكون - A- هي

١٨ رابطة، مع Ar^2؛

١٩ R^3 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 لا يوجد بها استبدال ذات سلسلة

٢٠ مستقيمة أو متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 ذات

٢١ سلسلة مستقيمة، أو متفرعة، أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات

٢٢ halogen ، وعدد يصل إلى اثنين من مواد استبدال تختار من بين:

٢٣ alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2 أو CN – أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR^5$ – أو

٢٤ NR^6R^7 – أو OR^8 –؛

٢٥ R^4 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مر ة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9 أو

٢٦ $NR^{10}R^{11}$ – أو OR^8؛

٢٧ R^5 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9

٢٨ أو $NR^{10}R^{11}$–؛

٢٩ R^6 و R^7 يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen أو

٣٠ R^9 أو $C(O)R^4$ – أو $S(O)nR^5$ – أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ NR^6R^7 –

٣١ تكون $(CH_2)p$ $G(CH_2)q$ حيث G هي O أو S أو NR^8 أو رابطة؛

٣٢ R^8 يتم اختيارها من بين hydrogen أو R^9

٣٣ R^9 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال،

٣٤ متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة،

٣٥ متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل

٣٦ إلى واحدة من مواد استبدال تختار من بين: alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2

أو CN – أو $NR^{10}R^{11}$ – أو OR^{12} –؛

R^{10} و R^{11} يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen

أو $C(O)R^{12}$ – أو $S(O)nR^{12}$ – أو في تركيبة في كل مرة ظهور لـ $NR^{10}R^{11}$ –

تكون $(CH_2)p\ J(CH_2)q$ حيث J هي O أو S أو NH أو NR^{12} أو رابطة؛

R^{12} يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال،

متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة،

متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen

Ar^2 يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة خماسية أو سداسية لا

يوجد بها استبدال تحتوي على من صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة

oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي

ملتحم عطري أو عطري غير متجانس به عدد ٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات، يحتوي على

من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن صفر إلى ١

ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من حلقة عطرية أو عطرية غير متجانسة

خماسية أو سداسية تحتوي على من صفر إلى ٢ ذرة nitrogen ومن صفر إلى ١

ذرة oxygen ومن صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur ، أو يتم اختيارها من نظام حلقي

ملتحم عطري أو عطري غير متجانس به عدد ٨ أو ٩ أو ١٠ ذرات، يحتوي

على من صفر إلى ٣ ذرات nitrogen ومن صفر إلى ١ ذرة oxygen ومن

صفر إلى ١ ذرة كبريت sulfur حيث كل شق Ar^2 سابق قد يحمل عدد من ١ إلى

٣ مادة من مواد الاستبدال تختار من بين R^3 أو alkenyl C_6 - C_2 أو alkynyl C_6 - C_2

أو halogen أو CN- أو NO_2- أو $C(O)R^4$- أو $S(O)nR^5$- أو NR^6R^7- أو OR^8-،

n هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها؛

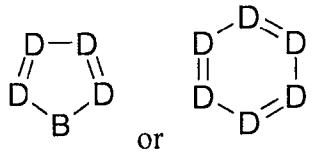
P هي ٢ أو ٣ أو ٤ في كل مرة تظهر فيها،

٥٩ q هي صفر أو ١ أو ٢ في كل مرة تظهر فيها.

١ ٢- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث:-

٢ Ar^1 يتم اختيارها من الصيغة III أو IV:

٣



III or IV

٤ حيث B هي O أو S أو NR^1

٥ R^1 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3؛

٦ D تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين N أو CR^2، بشرط أن تكون D

٧ هي N فيما لا يزيد عن مرتين.

٨ R^2 تختار بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^3 - أو - C^6

٩ halogen أو CN - أو $C(O)R^4$ - أو $S(O)nR^5$ - أو NR^6 R^7 - أو OR^8 - أو Q أو

١٠ رابطة بشرط أن تكون R^2 هي Q عند ظهور واحد، وعند ظهور واحد تكون رابطة

١١ تربط Ar^1 مع A، أو عندما تكون - A- هي رابطة، مع Ar^2؛

١٢ R^3 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال،

١٣ متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة،

١٤ متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل

١٥ إلى اثنين من مواد استبدال تختار من بين: CN - أو $C(O)R^4$ - أو $S(O)nR^5$ - أو

١٦ NR^6R^7 - أو OR^8 -؛

R^4 و R^5 و R^6 و R^7 و R^8 يتم اختيارهم بشكل مستقل عند كل مرة ظهور لهم من بين hydrogen أو R^9؛

R^9 يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen ، وعدد يصل إلى واحدة من مواد استبدال تختار من بين:

CN – و $-NR^{10}R^{11}$ $-OR^{12}$

R^{10} و R^{11} هما في كل مرة ظهور لهما hydrogen

R^{12} يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة لا يوجد بها استبدال، متفرعة، أو حلقية أو يتم اختيارها من مجموعة alkyl C_6 - C_1 متسلسلة مستقيمة، متفرعة أو حلقية، بها استبدال بعدد يصل إلى خمسة ذرات halogen .

- A - تختار من بين - O - أو - S - أو - NR^1 - أو هي رابطة تربط مباشرة Ar^1 و Ar^2؛

Ar^2 يتم اختيارها من ببين المركبات التي لا يوجد بها استبدال الآتية:

phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl; 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl or 5-pyrimidyl; 2-pyrazinyl or 3-pyrazinyl; 2-furyl or 3-furyl; 2-thiophenyl or 3-thiophenyl; 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl; 2-quinazolyl, 4-quinazolyl or 5-quinazolyl; 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl; 2-imidazolyl, 4-imidazolyl or 5-imidazolyl; 1-naphthyl or 2-naphthyl; 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl; 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl; 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl; 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl

٣٩ or 7-benzofuranyl, 2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl, 4-
٤٠ benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl or
٤١ 7-benzo[b]thiophenyl; 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-
٤٢ indolyl; 2-benzoxazolyl, 4-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 6-benzoxazolyl; or
٤٣ 7-benzoxazolyl; 2-benzthiazolyl, 4-benzthiazolyl, 5-benzthiazolyl, 6-
٤٤ benzthiazolyl or 7-benzthiazolyl

٤٥ أو يتم اختبارها من أي شق Ar^2 سابق به استبدال بعدد من ١ إلى ٣ من مواد
٤٦ الاستبدال التي تختار من بين R^3، C_2 - C_6 alkenyl ، C_2 - C_6 alkynyl ، halogen ،
٤٧ $-CN$، $-NO_2$، $-C(O)R^4$ ، $-S(O)_n R^5$ ، $-NR^6R^7$، $-OR^8$؛
٤٨ n في كل مرة تظهر فيها هي صفر أو ١ أو ٢.

١ ٣- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه R^2 هي Q عند ظهورها مرة واحدة وهي
٢ رابطة تربط Ar^1 مع A عند ظهورها مرة واحدة وبخلاف ذلك فهي hydrogen .

١ ٤- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه Q و - A - Ar^2 يكون كل منهما في علاقة
٢ ١، ٣ مع الآخر على Ar^1.

١ ٥- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه -
٢ - A هي رابطة تربط مباشرة بين Ar^1 و Ar^2 .

١ ٦- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه Ar^1 هي شق من الصيغة III .

١ ٧- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه Ar^1 يتم اختيارها من حلقة فيوران furan
٢ ring أو thiophene ring .

١ ٨- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ فيه Ar^1 هي شق من الصيغة III و B يتم
٢ اختيارها من بين O أو S.

١ ٩- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، فيه Ar1 هي شق من الصيغة III و B هي S.

١ ١٠- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، فيه Ar^1 شق من الصيغة III و D هي CR^2
٢ حيث R^2 هي Q في كل مرة تظهر فيها وهي رابطة تربط Ar^1 مع A عند ظهورها
٣ مرة واحدة وبخلاف ذلك فهي hydrogen .

١ ١١- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، فيه R^3 يتم اختيارها من:
٢ ethyl ، methyl ،
٣ propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع
٤ ethenyl أو 1-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl ،
٥ butenyl ، pentenyl أو hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي،
٦ ethynyl أو propynyl ،
٧ chloro ، bromo ، fluoro أو iodo ، -CN، $-NO_2$ ، $-C(O)R^4$، $-S(O)nR^5$،
٨ $-NR^6R^7$ أو $-OR^8$؛
٩ R^4 يتم اختبارها بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9 أو
١٠ $-NR^{10}R^{11}$ أو $-OR^8$ أو trifluoromethyl أو trifluoroethyl أو

١١ methoxymethyl أو trifluoromethoxymethyl أو methoxyethyl أو

١٢ trifluoromethoxyethyl ؛

١٣ R^5 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهر فيها من بين hydrogen أو R^9

١٤ أو $-NR^{10}R^{11}$؛

١٥ R^6 و R^7 يتم اختيارها بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين hydrogen ،

١٦ R^9، $-C(O)R^4$، $-S(O)nR^5$، أو في تركيبة عند كل مرة ظهور لـ $-NR^6R^7$ تكون

١٧ $(CH_2)pG(CH_2)q$ حيث G هي O أو S أو NR^8 أو رابطة؛

١٨ R^8 يتم اختيارها من بين hydrogen أو R^9؛

١٩ R^9 يتم اختيارها من بين:

٢٠ ethyl ، methyl

٢١ propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع ethenyl أو

٢٢ 1-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl

٢٣ butenyl ، pentenyl أو hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي

٢٤ ethynyl أو propynyl ،

٢٥ حيث أي شق R^9 سابق قد يحمل عدد يصل إلى خمسة ذرات chloro ، bromo ،

٢٦ fluoro ، iodo) وعدد يصل إلى مادة واحدة من مواد الاستبدال التي يتم اختيارها

٢٧ من بين:-

٢٨ $-OR^{12}$، $-NR^{10}R^{11}$، $-CN$،

٢٩ R^{11} وR^{10} يتم اختيارهما بشكل مستقل في كل مرة تظهران فيها من بين halogen ،

٣٠ R^{12}، $-C(O)R^{12}$، $-S(O)_nR^{12}$، أو في تركيبة عند كل مرة ظهور لـ $NR^{10}R^{11}$ تكون

٣١ $(CH_2)pJ(CH)q$ حيث J هي O أو S أو NH أو NR^{12} أو رابطة؛

٣٢ R^{12} يتم اختيارها من بين:

، ethyl ، methyl

، propyl ، butyl ، pentyl أو hexyl خطي أو حلقي أو متفرع

ethenyl أو ١-propenyl, 2-propenyl or 3-propenyl

، butenyl ، pentenyl أو hexenyl خطي أو متفرع أو حلقي،

، propynyl أو ethynyl

، bromo ، chloro حيث أي شق R^{12} سابق قد يحمل عدد يصل إلـــى خمـــسة ذرات

؛ iodo ، fluoro

Ar^2 يتم اختيارها من بين المركبات التي لا يوجد بها استبدال الآتية:

phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl; 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl or 5-pyrimidyl; 2-pyrazinyl or 3-pyrazinyl; 2-furyl or 3-furyl; 2-thiophenyl or 3-thiophenyl; 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl; 2-quinazolyl, 4-quinazolyl or 5-quinazolyl; 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl; 2-imidazolyl, 4-imidazolyl or 5-imidazolyl; 1-naphthyl or 2-naphthyl; 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl; 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl; 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl; 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl or 7-benzofuranyl, 2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl or 7-benzo[b]thiophenyl; 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-indolyl; 2-benzoxazolyl, 4-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 6-benzoxazolyl; or 7-benzoxazolyl; 2-benzthiazolyl, 4-benzthiazolyl, 5-benzthiazolyl, 6-benzthiazolyl or 7-benzthiazolyl

أو يتم اختيارها من أي شق Ar^2 سابق به استبدال بعدد من ١ إلـــى ٣ مـــن مـــواد الاستبدال التي تختار من بين R^3 .

١٢- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، يتم اختياره من بين:

(*R*)-3'-(5-phenyl-thiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiophen-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(furan-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(4-phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(4-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(2-pyridyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiophen-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(furan-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[4-(thiazol-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-(2-phenylthiophen-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(4-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(3-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(2-pyridyl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiophen-3-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(furan-3-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-2-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٦٤ (*R*)-3'-[2-(thiazol-4-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٦٥ oxazolidin]-2'-one;

٦٦ (*R*)-3'-[2-(thiazol-5-yl)thiophen-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٦٧ oxazolidin]-2'-one;

٦٨ (*R*)-3'-(5-phenylfuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-
٦٩ one;

٧٠ (*R*)-3'-[5-(4-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-
٧١ 2'-one;

٧٢ (*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-
٧٣ 2'-one;

٧٤ (*R*)-3'-[5-(2-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-
٧٥ 2'-one;

٧٦ (*R*)-3'-[5-(thiophen-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٧٧ oxazolidin]-2'-one;

٧٨ (*R*)-3'-[5-(thiophen-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٧٩ oxazolidin]-2'-one;

٨٠ (*R*)-3'-[5-(furan-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٨١ oxazolidin]-2'-one;

٨٢ (*R*)-3'-[5-(furan-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٨٣ oxazolidin]-2'-one;

٨٤ (*R*)-3'-[5-(thiazol-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-
٨٥ oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(thiazol-4-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٨٦ ٨٧

(*R*)-3'-[5-(thiazol-5-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٨٨ ٨٩

(*R*)-3'-(4-phenylfuran-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٩٠ ٩١

(*R*)-3'-[4-(4-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٩٢ ٩٣

(*R*)-3'-[4-(3-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٩٤ ٩٥

(*R*)-3'-[4-(2-pyridyl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٩٦ ٩٧

(*R*)-3'-[4-(thiophen-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ٩٨ ٩٩

(*R*)-3'-[4-(thiophen-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ١٠٠ ١٠١

(*R*)-3'-[4-(furan-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ١٠٢ ١٠٣

(*R*)-3'-[4-(furan-3-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ١٠٤ ١٠٥

(*R*)-3'-[4-(thiazol-2-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; ١٠٦ ١٠٧

١٠٨ (*R*)-3'-[4-(thiazol-4-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٠٩ oxazolidin]-2'-one;

١١٠ (*R*)-3'-[4-(thiazol-5-yl)furan-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١١١ oxazolidin]-2'-one;

١١٢ (*R*)-3'-(2-phenylfuran-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-

١١٣ one;

١١٤ (*R*)-3'-[2-(4-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-

١١٥ 2'-one;

١١٦ (*R*)-3'-[2-(3-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-

١١٧ 2'-one;

١١٨ (*R*)-3'-[2-(2-pyridyl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-

١١٩ 2'-one;

١٢٠ (*R*)-3'-[2-(thiophen-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٢١ oxazolidin]-2'-one;

١٢٢ (*R*)-3'-[2-(thiophen-3-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٢٣ oxazolidin]-2'-one;

١٢٤ (*R*)-3'-[2-(furan-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٢٥ oxazolidin]-2'-one;

١٢٦ (*R*)-3'-[2-(furan-3-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٢٧ oxazolidin]-2'-one;

١٢٨ (*R*)-3'-[2-(thiazol-2-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

١٢٩ oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[2-(thiazol-4-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one, or

(*R*)-3'-[2-(thiazol-5-yl)furan-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one,

أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١٣- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، يتم اختياره من بين:-

(*R*)-3'-{5-[3-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-diethylcarbamoyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-aminophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-dimethylamino)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(propionylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-

azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-{5-[3-(butyrylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(benzoylamino)phenyl]thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-{5-[3-(2-propoxy)phenyl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(3-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-6-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-7-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(R)-3'-[5-(quinolin-8-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٣٩ oxazolidin]-2'-one;

٤٠ (R)-3'-[5-(pyrimidin-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٤١ oxazolidin]-2'-one;

٤٢ (R)-3'-[5-(pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٤٣ oxazolidin]-2'-one;

٤٤ (R)-3'-[5-(pyrimidin-5-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٤٥ oxazolidin]-2'-one;

٤٦ (R)-3'-(2-phenylthiazol-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-

٤٧ 2'-one;

٤٨ (R)-3'-[2-(2-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٤٩ oxazolidin]-2'-one;

٥٠ (R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٥١ oxazolidin]-2'-one;

٥٢ (R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٥٣ oxazolidin]-2'-one;

٥٤ (R)-3'-(2-phenylthiazol-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-

٥٥ 2'-one;

٥٦ (R)-3'-[2-(2-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٥٧ oxazolidin]-2'-one;

٥٨ (R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٥٩ oxazolidin]-2'-one;

٦٠ (R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٦١ oxazolidin]-2'-one;

٦٢ (R)-3'-[5-(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٦٣ oxazolidin]-2'-one;

٦٤ (R)-3'-[5-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٦٥ oxazolidin]-2'-one;

٦٦ (R)-3'-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٦٧ oxazolidin]-2'-one;

٦٨ (R)-3'-(5-phenyloxazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-

٦٩ one;

٧٠ (R)-3'-[5-(2-pyridyl)oxazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٧١ oxazolidin]-2'-one;

٧٢ (*R*)-3'-[5-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٧٣ oxazolidin]-2'-one;

٧٤ (R)-3'-[5-(4-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٧٥ oxazolidin]-2'-one;

٧٦ (R)-3'-(4-phenyloxazol-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-

٧٧ one;

٧٨ (R)-3'-[4-(2-pyridyl)oxazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٧٩ oxazolidin]-2'-one;

٨٠ (R)-3'-[4-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٨١ oxazolidin]-2'-one;

٨٢ (R)-3'-[4-(4-pyridyl)thiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-

٨٣ oxazolidin]-2'-one;

٨٤ (R)-3'-(2-phenyloxazol-4-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٨٥ (R)-3'-[2-(2-pyridyl)oxazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٨٦ (R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٨٧ (R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٨٨ (R)-3'-(2-phenyloxazol-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٨٩ (R)-3'-[2-(2-pyridyl)oxazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٩٠ (R)-3'-[2-(3-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٩١ (R)-3'-[2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٩٢ (R)-3'-[5-(2-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

٩٣ (R)-3'-[5-(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; and

(R)-3'-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

١٤- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، يتم اختياره من بين:

(*R*)-3'-[5-(2-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-chlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3,4-dichlorophenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-methylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-trifluoromethylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-trifluoromethylphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(3-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(4-trifluoromethoxyphenyl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(naphthalen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(benzofuran-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(benzo[b]thiophen-2-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-fluoropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-chloropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-methoxypyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(2-aminopyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-{5-[2-(*N,N*-dimethylamino)pyridin-3-yl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(5-chloropyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(5-methoxypyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

(*R*)-3'-[5-(5-aminopyridin-3-yl)thiophen-2-yl]spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one; and

(*R*)-3'-{5-[5-(*N,N*-dimethylamino)pyridin-3-yl]thiophen-2-yl}spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one.

١٥- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، فيه ذرة واحدة أو أكثر من ذرات المركب المذكور عبارة عن نظير مشع للذرة المذكورة.

١٦- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١٥، فيه النظير المشع هو tritium.

١٧ - الاستخدام لمركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، في تصنيع دواء لعلاج التغير الفسيولوجي في جسم الإنسان نتيجة السفر بالطائرة في رحلات زمنية طويلة بما فيها التوقف عن التدخين وادمان النيكوتين والاشتهاء أو الألم أو التهاب القولون التقرحي وذلك باعطاء مقدار فعالا علاجياً من المركب .

١٨- تركيبة صيدلانية تحتوي على مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، أو متشاكل منه أو ملح منه مقبول صيدلانياً ومادة حاملة carrier carrier أو مادة مخففة مقبولة صيدلانياً.

١٩- الاستخدام لمركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، في تصنيع دواء لعلاج أو الوقاية من الأمراض أو الحالات التي يكون تنشيط المستقبل nicotinic α 7 مفيداً فيها أو الاضطرابات العصبية neurological disorders أو الاضطرابات النفسية psychotic disorders أو اضطرابات العطاء الفكري intellectual impair¬ment disorders أو مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو القصور في التعليم learning deficit أو القصور في الفهم cognition deficit أو القصور في الإدراك attention deficit أو فقد الذاكرة memory loss أو اضطراب زيادة النشاط مع القصور في الإدراك Attention Deficit Hyperactivity Disorder أو القلق anxiety أو انفصام الشخصية schizophrenia أو الجنون أو الاكتئاب الجنوني mania or manic depressionأو مرض باركنسون Parkinson's disease Parkinson's disease أو مرض هونتنجتون Huntington's disease أو متلازمة تورت Tourette's

١٢ syndrome أو اضطرابات إنحلال الأعـصاب neurodegenerative disorders التـي

١٣ يكون فيها نقص في التشابكات الكولينية cholinergic synapses.

١ ٢٠- الاستخدام لمركب طبقاً لعنصر الحماية رقم ١، في تصنيع دواء لتسهيل عمليـة

٢ التوقف عن التدخين أو علاج إدمان النيكوتين nicotine أو الاشتهاء بما في ذلك الناتج

٣ عن التعرض لمنتجات تحتوي على النيكوتين nicotine.