



[12] طلب براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي : Int. CL.: A61K 031/000	[72] اسم المخترع : سوزان الينفالك، فانا هونيجناو، ستافان كارلستون، مالفين ليموريل، أن-مارجريت ليندكفيست، انجمار ستاركي، مايكل دالستروم، توري سكجاريث
[30] بيانات الأسبقية : GB 0329780.1 2003/12/23 SE 0401907.1 2004/07/21 SE 0402785.0 2004/11/15	[71] مقدم الطلب : استرازينيكا ايه بي العنوان : الرمز البريدي: اس إي - 85 151 سوديرتالجي، السويد الجنسية : سويدية
	[74] الوكيل : المحامي سليمان ابراهيم العمار
	[21] رقم الطلب : 04250427
	[22] تاريخ الايداع : 1425/11/09 هـ الموافق : 2004/12/21 م

[54] اسم الاختراع : مشتقات ثاني فينيل أزيثيدون

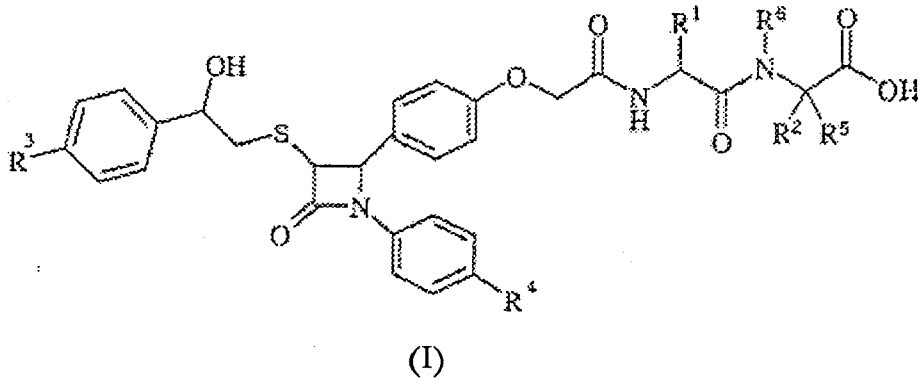
DIPHENYLAZETIDONE DERIVATES

[57] الملخص: مركب بالصيغة (I): المجموعات المتغيرة هي كما تم وصفها ضمن هذه الوثيقة) حيث يتم وصف أملاح مقبولة صيدليا، أو تذاووبات، أو تذاووبات من مثل هذه الأملاح، أو عقاقير أولية منها واستعمالها كمثبطات لامتناس الكولسترول لمعالجة فرط الدهون في الدم. كما يتم أيضا وصف عمليات لتصنيعها بالإضافة إلى تراكيب صيدلية محتوية عليها.

بسم الله الرحمن الرحيم

مشتقات ثاني فينيل أزيديدون

الملخص



مركب بالصيغة (I):

(المجموعات المتغيرة هي كما تم وصفها ضمن هذه الوثيقة) حيث يتم وصف أملاح مقبولة صيدلياً، أو تذاووبات، أو تذاووبات من مثل هذه الأملاح، أو عقاقير أولية منها واستعمالها كـ
كمثبطات لامتصاص الكولسترول لمعالجة فرط الدهون في الدم. كما يتم أيضاً وصف عمليات لتصنيعها بالإضافة إلى تراكيب صيدلية محتوية عليها.

مشتقات ثاني فينيل أزيديون

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمشتقات ٢- أزيدينيون، أو أملاح منها مقبولة صيدلياً، وتداوبات، وتداوبات من مثل هذه الأملاح وعقارات أولية. تمتلك مركبات ٢- أزيدينيون هذه نشاطاً مثبطاً لامتناس الكولسترول ووفقاً لذلك فإن لها قيمة عالية في معالجة حالات الأمراض المتعلقة بالحالات الخاصة بفرط الدهون في الدم. وهي بالتالي ذات فائدة في طرق معالجة الحيوانات ذوات الدم الحار، كالإنسان. كما يتعلق الاختراع بعمليات لتصنيع مشتقات ٢- أزيدينيون المذكورة، وتراكيب صيدلية تحتوي عليها واستخدامها في تصنيع أدوية لتثبيط امتصاص الكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار، كالإنسان. وتعلق وجهة إضافية لهذا الاختراع باستعمال مركبات الاختراع في معالجة حالات اضطراب التطور الدهني. ١٠

يُعدّ مرض التصلب العصيدي للشريان الإكليلي سبباً رئيسياً للوفاة والمرضية في العلم الغربي بالإضافة إلى استنزاف هام في مصادر الرعاية الصحية. ومن المعروف أن حالات فرط الدهون في الدم المترافقة مع تراكيز مرتفعة من الكولسترول الإجمالي وكولسترول البروتين الشحمي خفيض الكثافة (LDL) هي عوامل خطر رئيسية لأمراض التصلب العصيدي القلبية (على سبيل المثال Conorary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View أسمان ١٥ جي وكارمينا آر كولن بي وآخرون؛ نسخة ١٩٩٩، ١٠٠، ١٩٣٠ - ١٩٣٨ و Diabetes? and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association غرندي إس وبينجامين أي وبوركي جي وآخرون؛ نسخة ١٩٩٩، ١٠٠، ١١٣٤ - ٤٦).

٢٠ يعتمد تركيز كولسترول البلازما على الاتزان المُدمج للمسارات باطنية وخارجية النمو لأيض الكولسترول. في المسارات باطنية النمو، يتم بناء الكولسترول بواسطة الكبد

والأنسجة الكبدية الإضافية ويدخل إلى الدورة الدموية كبروتين دهني أو يتم إفرازه في الصفراء (المرارة). أما في المسارات خارجية النمو فإنه يتم امتصاص الكولسترول من المصادر ذات العلاقة بالحمية وتلك الخاصة بالصفراء في المعى ويدخل الدورة الدموية كمكون دقيقت كيلوسية. سيؤثر التغيير في أي من المسارين في تركيز البلازما من الكولسترول.

٥ ومع ذلك فإن الآلية الدقيقة التي يتم من خلالها امتصاص الكولسترول من المعى غير واضحة بعد. تُفضي الفرضية الأصلية بأن الكولسترول يعبر المعى بواسطة انتشار غير مُحدّد. ولكن الدراسات الحديثة تقترح أن هناك نواقل معينة تُساهم في امتصاص الكولسترول المعوي. (انظر على سبيل المثال في New molecular targets for cholesterol- lowering therapy إزات، و إن إن، و ديشاير، و إم إي و لوس- ميتشيل دي إس JPET ٢٩٣ : ٣١٥ - ٣٢٠، سنة ٢٠٠٠).

١٥ تم تأسيس رابطة بين انخفاض الكولسترول الإجمالي وكولسترول (LDL) وتدني حالة مرض الشريان الإكليلي، وتم استخدام أنواع متعددة من العوامل الصيدلية لضبط كولسترول المصل. هناك خيارات رئيسية لتنظيم كولسترول البلازما وتشتمل على (أ) عرقلة بناء الكولسترول بواسطة العوامل كمثبطات ريدكتاز HMG-CoA، على سبيل المثال ستاتينات مثل سيمفاستين وفلوفاستين، والتي تعزز إزالة الكولسترول من البلازما بواسطة التنظيم العلوي لمستقبلات LDL، و (ب) عرقلة امتصاص حمض الصفراء بواسطة عوامل معينة والتي تتسبب في إفراز متزايد لحمض الصفراء وبناء أحماض الصفراء من الكولسترول مع عوامل كروابط حمض الصفراء، كالاتنجات ومن الأمثلة عليها الكوليستير أمين و الكوليستيول؛ و (ج) عن طريق عرقلة الامتصاص المعوي للكولسترول بواسطة مثبطات امتصاص الكولسترول الانتقائي. كما تم توظيف عوامل رفع البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL) ٢٠ كمماتلات فيبرات و حمض النيكوتينيك.

حتى مع النطاق المتنوع الحالي للعوامل العلاجية، فإن نسبة هامة من عدد السكان المصابين بفرط كولسترول الدم لا يكونون قادرين على الوصول إلى مستويات الكولسترول المُستهدفة، أو إما أن تفاعلات العقار أو أمان العقار تحول دون الاستعمال طويل الأمد اللازم

للوصول إلى مستويات الكولسترول المُستهدَفة. وبناء عليه فإنه ما زالت هناك حاجة لتطوير عوامل إضافية تكون أكثر فاعليّة وذات آثار جانبية أقل.

تم وصف المركبات التي تمتلك هذا النشاط المثبط لامتناس الكولسترول، انظر على سبيل المثال في براءة الاختراع الدولية ٩٣/٠٢٠٤٨، وبراءة الاختراع الدولية ٩٤/١٧٠٣٨، وبراءة الاختراع الدولية ٩٥/٠٨٥٣٢، وبراءة الاختراع الدولية ٩٥/٢٦٣٣٤، وبراءة الاختراع الدولية ٩٥/٣٥٢٧٧، وبراءة الاختراع الدولية ٩٦/١٦٠٣٧، وبراءة الاختراع الدولية ٩٦/١٩٤٥٠، وبراءة الاختراع الدولية ٩٧/١٦٤٥٥، وبراءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٢٧، وبراءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٦٨، وبراءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٩٠، وبراءة الاختراع الدولية ٠٢/٦٦٤٦٤، وبراءة الاختراع الدولية ٠٤/٠٠٠٨٠٣، وبراءة الاختراع الدولية ٠٤/٠٠٠٨٠٤، وبراءة الاختراع الأمريكية ٥٧٥٦٤٧٠، وبراءة الاختراع الأمريكية ٥٧٦٧١١٥ وبراءة الاختراع الأمريكية RE٣٧٧٢١.

وصف عام للاختراع

١٥ يُبنى الاختراع الراهن على اكتشاف ينص على أن مشتقات ٢- أزيدينون تُثبط امتصاص الكولسترول بشكل مثير للدهشة. ويُتوقع أن مثل هذه الخصائص ستكون ذات قيمة في معالجة حالات الأمراض المترافقة مع حالات فرط الدهون في الدم. كما أن مركبات الاختراع الراهن لم يتم الكشف عنها في أي من الطلبات السابقة ولقد وجدنا أن مركبات الاختراع الراهن تمتلك مخططات أيضية متعلقة بعلم السموم مفيدة وفعالة والتي تجعلها مناسبة على وجه الخصوص في التصريف داخل جسم الكائن الحي للحيوانات ذوات الدم الحار، كالإنسان. وعلى وجه التحديد فإن مركبات معينة للاختراع الراهن تمتلك امتصاصاً منخفضاً إذا ما قورنت بالتقنية السابقة بينما تُبقي على قدرتها على تثبيط امتصاص الكولسترول.



١٠ ألكوكسي؛
بديلين اثنين اختياريين يتم اختيارهما من هـالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6} هي ٠ - ٢، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو N ، $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ ٢ أمينو، أو C_6-C_1 ألكيل كربونيل أمينو، أو C_{1-6} ألكيل $S(O)$ ؛ حيث أ غواندينو، أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ أمينو، أو يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختيارياً من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، أو R^1 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن

R^2 و R^5 هما بشكل مستقل إما هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل متفرع أو خطي، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختياريًا من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، أو غواندينو، أو سيانو، أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو أريل C_{1-6} ألكوكسي، أو $(C_4 - C_1)_3Si$ ، أو $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ أمينو، أو $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ أمينو، أو C_{1-6} ألكيل $(O)_2$ ، أو C_{3-6} ألكيل حلقي، أو أريل أو أريل C_{1-6} ألكيل $(O)_2$ حيث أ هي ٠ - ٢؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين اختياريين يتم اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6} ألكوكسي؛

R^3 هي هيدروجين، أو ألكيل، أو هالو، C_{1-6} ألكوكسي أو C_{1-6} ألكيل-S-؛

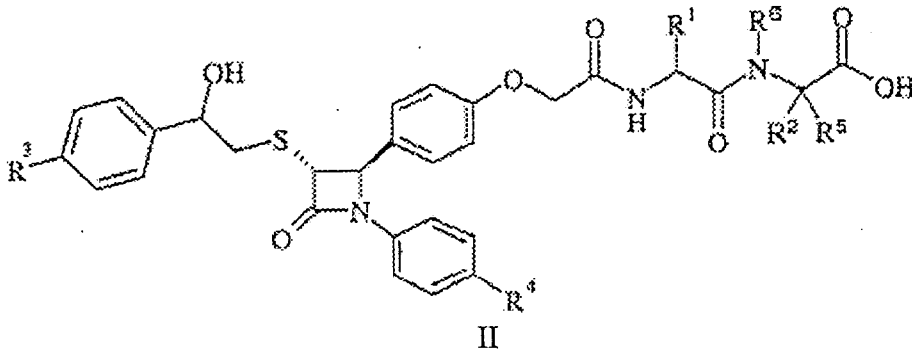
R^4 هي هيدروجين، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي؛

R^6 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو أريل C_{1-6} ألكيل؛

حيث قد تُشكّل R^2 و R^5 حلقة من ٢ - ٧ ذرات كربون وحيث قد تُشكّل R^2 و R^6 حلقة من ٣ - ٦ ذرات كربون؛

- ٥ أو ملح مقبول صيدلياً، أو تداوب، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه؛ بشرط ألا يكون المركب المذكور هو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو - فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ - [٤ - (R) - N] - N - ١ - (كربوكسي) - ٢ - (هيدروكسي) إيثيل [كربامويل ميثيل { كربامويل ميثوكسي (فينيل) أزيديدين - ٢ - ون؛ أو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ - [٤ - (R) - N] - N - ١ - (S) - ١ - (كربوكسي) - ٢ - (هيدروكسي) إيثيل [كربامويل { بيتريل (كربامويل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين - ٢ - ون؛

في إحدى وجهات الاختراع تم تقسيم مركب بالصيغة ٢I:



- ١٥ حيث يتم تعريف المجموعات المتغيرة في الشكل أعلاه كما في الصيغة (I). كما ينطبق ما ذكر سابقاً للصيغة (I) على الصيغة (٢II) أيضاً (باستثناء مخططات عملية ريغاردينغتي regardenthe فيما يلي).

في إحدى وجهات الاختراع تكون R^1 هي هيدروجين. ووفقاً لوجهة أخرى للاختراع، تكون R^2 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل متفرع أو خطي، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛

حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختياريًا من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، C_{1-6} ألكيل (O)S؛ حيث أ هي ٠ - ٢؛ أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً من هيدروكسي. ووفقاً لوجهة أخرى للاختراع، تكون R^3 هي هيدروجين، أو ميثوكسي، أو ألكيل، $C_1 - C_2$ ألكيل على سبيل المثال، أي ميثيل أو إيثيل، ميثيل على سبيل المثال، أو هالوجين، كلور أو فلور على سبيل المثال. ٥

وفقاً لوجهة أخرى للاختراع تكون R^4 هي هيدروجين أو هالو، كلور أو فلور على سبيل المثال. ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع تكون R^6 هي هيدروجين، أو أريل C_{1-6} أو تُشكّل R^2 و R^6 حلقة من ٣ - ٦ ذرات كربون.

وفقاً لإحدى وجهات الاختراع تكون R^1 هي هيدروجين، و R^2 هي C_{1-4} ألكيل متفرع أو خطي، أو C_{3-6} ألكيل حلقي يحمل بديلاً اختياريًا، و R^3 و R^4 هما هالو، و R^5 هي هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل، و R^6 هي هيدروجين. ١٠

يقدم الاختراع أيضاً واحدة أو أكثر من المركبات يتم اختيارها من:

-N { [٤-(R^3, R^2)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-N { [٤-(٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أو كسو أزيديدين-٢- فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل]- N^6 - أسيتيل-D- لايسين؛ ١٥

١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)-٢-(٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤-(R)-٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-N { [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-(R)- (كربوكسي) إيثيل] كربامويل ميثيل { كربامويل ميثوكسي] فينيل { أزيديدين-٢- ون؛

-N { [٤-(R^3, R^2)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-N { [٤-(٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أو كسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل]-D- فالين؛ ٢٠

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
D-تيرو سين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
D-برولين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
D-لايسين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
ميثو كسي فينيل [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
D-فالين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
٢- بيوتيل نورليوسين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
S-ميثيل -L- سيستين؛

-N } -٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- كلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- كلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-
٣- هيكسيل حلقي -D- ألانين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
٣-هيكسيل حلقى -D -ألانين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
٤- ميثيل ليوسين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { -L-ألانيل-
D- فالين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٢-هيدروكسي-٢- (ميثيل
فينيل) إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -D-
فالين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- كلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- كلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
D- فالين؛ ١٥

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- كلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- كلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
٣-ميثيل -D- فالين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
٣- (٢- نافثيل) -D -ألانين؛ ٢٠

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -
٣- ميثيل -D- فالين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -
٥ (R٣, S٤, R٥) -٣, ٤, ٥, ٦- رابع هيدروكسي -D- نورليوسين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -N,
٢- ثاني ميثيل ألانين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
ميثيل ثيو (فينيل [إيثيل] ثيو) -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي { أسيتيل
غلايسيل -٣- ميثيل -D- فالين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -
١٥ S- (٤- ميثيل بيتريل) -D- سيستين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -
S- (ثيث - بيوتيل) -D- سيستين؛

-N } -٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
هيدروكسي [إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -b,
٢٠ b- ثاني ميثيل -D- فينيل ألانين.

في هذا التخصيص يشتمل المصطلح "ألكيل" على مجموعات سلاسل الألكيل كليهما المتفرعة و الخطية ولكن الإشارة إلى مجموعات الألكيل كل على حدة مثل "بروبيل" تكون خاصة للسلاسل الخطية فقط. على سبيل المثال، يشتمل "C₁₋₆ ألكيل" و "C₁₋₄" على البروبيل، و الأيزو بروبيل و ثيث-بيوتيل. ومع ذلك، فإن الإحالة إلى مجموعات الألكيل كل على حدة مثل "بروبيل" تكون خاصة بالسلاسل الخطية فقط وتكون الإشارة إلى مجموعات سلاسل الألكيل المتفرعة مثل "أيزو بروبيل" خاصة بالسلاسل المتفرعة فقط. كما ينطبق اصطلاح مشابه على شقوق أخرى، على سبيل المثال يمكن أن يشتمل "فينيل C₁₋₆ ألكيل" على بتريل، ١-فينيل إيثيل و ٢-فينيل إيثيل. كما يشير المصطلح "هالو" إلى فلورو، وكلورو، وبرومو ويودو.

١٠ و ليكون من المفهوم أنه أينما ورد أنه يتم اختيار البدائل الاختيارية من "مجموعة أو أكثر" فإن هذا التعريف يتضمن البدائل جميعها التي يتم اختيارها من واحدة من المجموعات المحددة أو البدائل التي يتم اختيارها من اثنتين أو أكثر من هذه المجموعات.

ويشير المصطلح "أريل" إلى حلقة عطرية رباعية إلى عشرية الأعضاء أحادية أو ثنائية الحلقات محتوية ٠ إلى ٥ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من نيتروجين أو أكسجين أو كبريت. ويشتمل المصطلح "أريل" على الحلقات العطرية كليهما المُستبدلة أو غير المُستبدلة.

٢٠ تتضمن أمثلة على الأريلات فينيل، وبيروليل، وفورانييل، وإيميدازوليل، وثالث أزوليل، ورابع أزوليل، وبيرازينيل، وبيريميدينيل، وبيريدازينيل، وبيريدل، وأيزوكسو أزول، وأوكسازول، و١، ٢، ٤ أوكسا ثاني أزوليل، أيزو ثيازوليل، وثيازوليل، و١، ٢، ٤-ثلاث أزوليل، وثاينيل، ونافثيل، وبيترفورانييل، وبيتريميدازوليل، وبيترثاينيل، وبيترثيازوليل، وبيتر أيزو ثيازوليل، وبيتر أوكسازوليل، وبيتر أيزو كسازوليل، و١، ٣-بيتر ثاني أوكسوليل، وإندوليل، وبيريدو إمدازوليل، وبيريميدو إمدازوليل، وكوينوليل، وأيزو كوينوليل، وكينوكساليينيل، وكينازولينيل، وفتالازينيل، وكينولينيل ونافثيريدينيل. ويُشير "أريل" على وجه التحديد إلى فينيل، أو ثاينيل، أو بيريديل، أو إمدازوليل أو إندوليل.

تتضمن أمثلة على "C₁₋₆ ألكوكسي" ميثوكسي، وإيثوكسي وبروبوكسي. و تتضمن أمثلة على "C₁₋₆ ألكيل (O)S؛ حيث أ هي ٠ إلى ٢" ميثيل ثيو، وإيثيل ثيو، وميثيل كبريتينيل، وإيثيل كبريتينيل، وميسيل وإيثيل كبريتونيل. وتتضمن أمثلة على "N - (C₁₋₆ ألكيل) أمينو" ميثيل أمينو وإيثيل أمينو. وتتضمن أمثلة على "N، N - (C₁₋₆ ألكيل) أمينو" ثاني - N - ميثيل أمينو، وثاني - (N - إيثيل) أمينو و -N - إيثيل - ميثيل أمينو. و يُشير "C₃₋₆ ألكوكسي" إلى بروبيل حلقي، وبيوتيل حلقي، وبيتيل حلقي وهيكسيل حلقي.

ملح مناسب صيدلياً لمركب الاختراع، أو أي مركبات مكشوفة بهذا الصدد، هو على سبيل المثال ملح بإضافة الحمض، حمض عضوي أو غير عضوي على سبيل المثال، كحمض الهيدروكلوريك، أو الهيدروبروميك، أو الكبريتيك، أو الفوسفوريك، أو ثالث فلورو أسيتيك، أو السيتريك، أو الأسيتات، أو حمض التفاح. وبالإضافة إلى ذلك فإن ملحاً مقبولاً صيدلياً مناسباً لمركب الاختراع والذي يكون حمضياً بشكل وافٍ هو ملح فلز قلوي، ملح الصوديوم أو البوتاسيوم على سبيل المثال، أو ملح فلز ترابي قلوي على سبيل المثال، ملح الكالسيوم أو المغنيسيوم، أو ملح الأمونيوم، أو ملح بقاعدة عضوية والتي تُقدّم أيوناً موجباً مقبولاً فسيولوجياً، على سبيل المثال بميثيل أمين، أو ثاني ميثيل أمين، أو ثالث ميثيل أمين، أو باييريدين، أو مورفولين أو ثلث - (٢ - هيدروكسي إيثيل) أمين.

يمكن أن يتم تصريف مركبات الصيغة (I)، أو المركبات الأخرى المكشوفة عنها بهذا الصدد على هيئة عقار أولي والذي ينحل في جسم الإنسان أو الحيوان ليُعطي مركباً بالصيغة (I). وتتضمن أمثلة على العقار الأولي إسترات قابلة للتحلل بالماء داخل جسم الكائن الحي وأميدات قابلة للتحلل بالماء داخل جسم الكائن الحي خاصة بمركب الصيغة (I).

المركب القابل للتحلل بالماء داخل الجسم الحي بالصيغة (I)، أو المركبات الأخرى المكشوف عنها بهذا الصدد، المحتوي على كربوكسي أو هيدروكسي، هو على سبيل المثال إستر مقبول صيدلياً والذي يتميّه في جسم الإنسان أو الحيوان لإنتاج الحمض أو الكحول الأصل. وتشتمل إسترات الكربوكسي الملائمة صيدلياً على إسترات C₁₋₆ ألكوكسي ميثيل على سبيل المثال ميثوكسي ميثيل، وإسترات C₁₋₆ ألكانويلوكسي ميثيل على سبيل المثال

إسترات بيغالويلوكسي ميثيل، وإسترات فثاليديل، وإسترات C_{3-8} ألكوكسي كربونيلوكسي حلقي C_{1-6} ألكيل على سبيل المثال ١- هيكسيل كربونيلوكسي إيثيل حلقي؛ وإسترات ١، ٣- ثاني أوكسولين-٢- ونيل ميثيل على سبيل المثال ٥- ميثيل-١، ٣- ثاني أوكسولين-٢- ونيل ميثيل؛ وإسترات C_{1-6} ألكوكسي كربونيلوكسي إيثيل على سبيل المثال ١- ميثوكسي كربونيلوكسي إيثيل ويمكن أن تتشكل عند أي مجموعة كربوكسيل في مركبات هذا الاختراع.

يشتمل إستر قابل للتحلل بالماء داخل جسم الكائن الحي لمركب بالصيغة (I)، أو المركبات الأخرى المكشوف عنها بهذا الصدد، المحتوي على مجموعة هيدروكسي على إسترات غير عضوية كإسترات الفوسفات وإثيرات؟- أسيلوكسي ألكيل والمركبات ذات الصلة والتي تنحل كنتيجة لتنميته داخل جسم الكائن الحي يُعطي مجموعة الهيدروكسي الأصلية. تتألف أمثلة على إثيرات؟- أسيلوكسي ألكيل من أسيتوكسي ميثوكسي و ٢، ٢- ثاني إيثيل بروبيونيلوكسي- ميثوكسي. ويشتمل اختيار المجموعات المُشكَّلة للإستر القابل للتحلل بالماء داخل جسم الكائن الحي على ألكانويل، وبيترويل، وفينيل أسيتيل وبيترويل يحمل بديلاً وفينيل أسيتيل يحمل بديلاً، وألكوكسي كربونيل (ليعطي إسترات كربونات الألكيل)، وثاني ألكيل كربامويل و N- (ثاني ألكيل أمينو إيثيل)- N- ألكيل كربامويل (ليُعطي كربامات)، وثاني ألكيل أمينو أسيتيل وكربوكسي أسيتيل. تتألف أمثلة على بدائل محمولة على البيترويل من مورفولينو وبايبيرازينو مرتبطة من ذرة نيتروجين حلقيه بواسطة مجموعة ميثيلين بالموضع الثالث أو الرابع لحلقة البيترويل.

تكون قيمة مناسبة لأמיד قابل للتحلل بالماء داخل جسم الكائن الحي لمركب بالصيغة (I)، أو المركبات الأخرى المكشوف عنها بهذا الصدد، المحتوي على مجموعة كربوكسي، على سبيل المثال، أميد N- C_{1-6} ألكيل أو N، N- ثاني- C_{1-6} ألكيل مثل أميد N- ميثيل، أو N- إيثيل، أو N- بروبييل، أو N، N- ثاني ميثيل، أو N- إيثيل- N- ميثيل أو N، N- ثاني إيثيل.

يمكن أن يكون لبعض المركبات بالصيغة (I) مراكز انطباقية ومراكز هندسية زميرية (مصاوغات E- و Z-) أو أي منها، وسيكون مفهوماً أن الاختراع يطوَّق جميع هذه المصاوغات البصرية، والزمائر الفراغية الثنائية والمصاوغات الهندسية التي تمتلك نشاطاً مثبطاً لامتصاص الكولسترول.

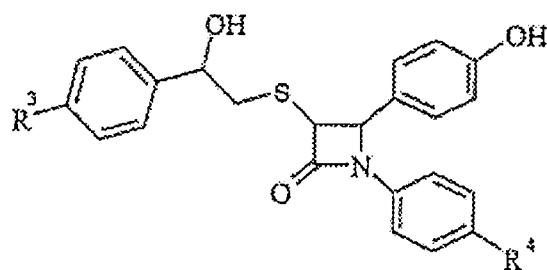
٥ يتعلق هذا الاختراع بأي و كل الهيئات مماثلة التركيب لمركبات الصيغة (I) والتي تمتلك نشاطاً مثبطاً لامتصاص الكولسترول.

ومن المفهوم أنه يمكن لمركبات معينة بالصيغة (I) بأن تتواجد في هيئات متداوبة بالإضافة إلى هيئات غير متداوبة كالهياكل المُمَيَّاة على سبيل المثال. ومن المفهوم أن الاختراع يُطوَّق مثل هذه الهيئات المتداوبة جميعها والتي تمتلك نشاطاً مثبطاً لامتصاص الكولسترول.

١٠ الوجهات المفضلة للاختراع هي تلك التي تتعلق بمركبات بالصيغة (I) أو ملح منها مقبول صيدلياً.

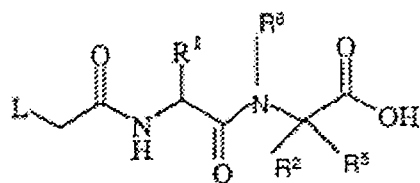
وتوفر وجهة أخرى للاختراع عملية لتحضير مركب بالصيغة (I) أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوبات، أو تداوبات من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها وتتضمن هذه العملية (وحيث تكون المجموعات المتغيرة كما تم تعريفها في الصيغة (I) ما لم يُحدد دون ذلك):

١٥ العملية (١): مفاعلة مركب الصيغة (II):



(II)

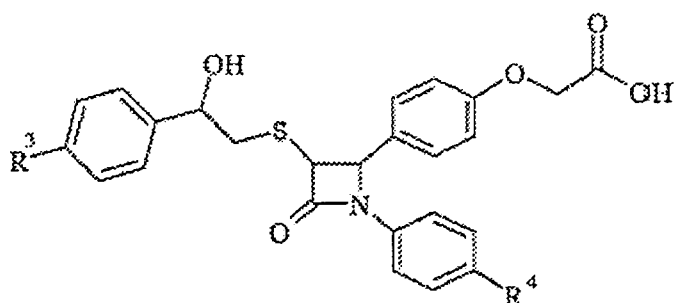
مع مركب بالصيغة (III):



(III)

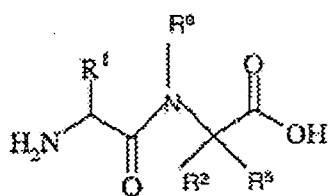
حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

العملية (٢): مفاعلة حمض بالصيغة (IV):



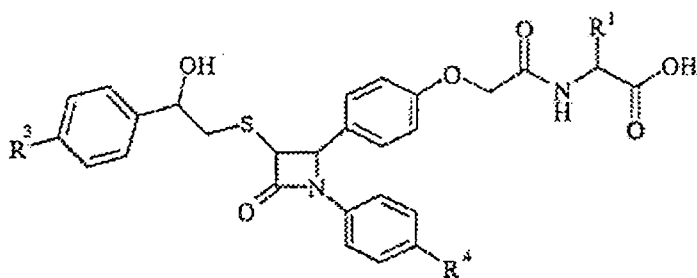
(IV)

أو مشتقة مُنَشَّطة منه؛ مع أمين بالصيغة (V):



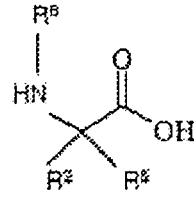
(V)

العملية (٣): مفاعلة حمض بالصيغة (VI):



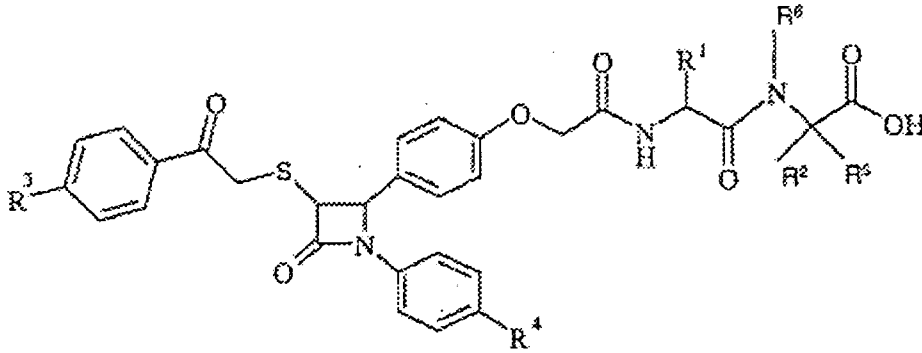
(VI)

أو مشتقة مُنَشَّطَة منه، مع أمين بالصيغة (VII):



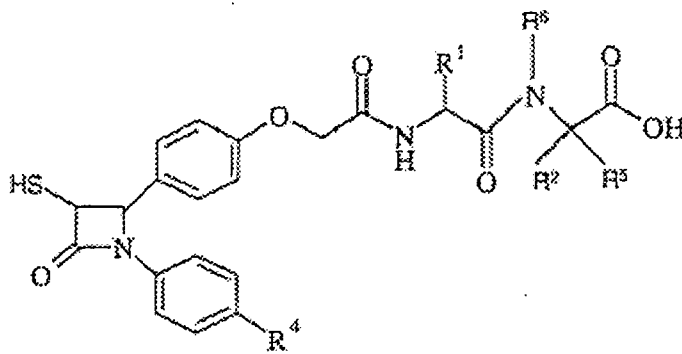
(VII)

العملية ٤): اختزال مركب بالصيغة (VIII):



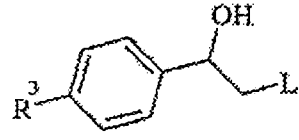
(VIII)

العملية ٥): مفاعلة مركب بالصيغة (IX):



(IX)

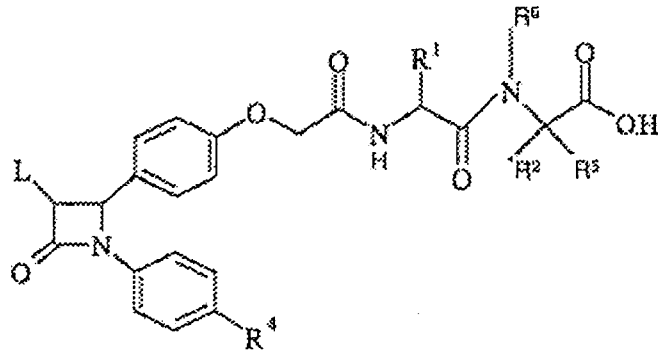
مع مركب بالصيغة (X):



(X)

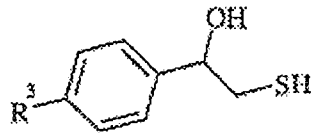
حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

العملية ٦): مفاعلة المركب بالصيغة (XI):



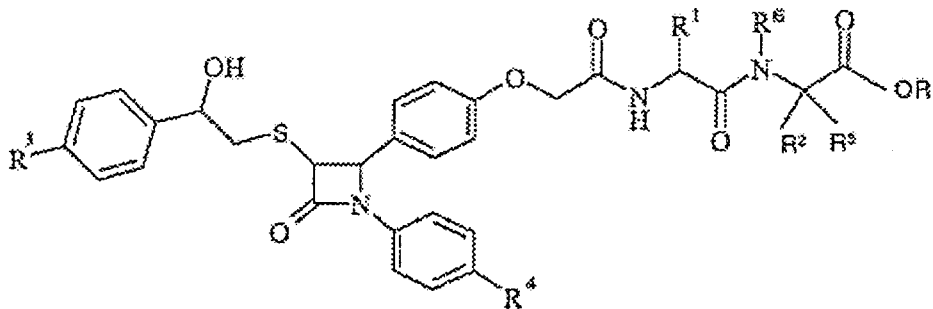
(XI)

حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛ مع مجموعة بالصيغة (XII) °



(XII)

العملية ٧): إزالة مجموعة الإستر من المركب بالصيغة (XIII):



(XIII)

حيث أن المجموعة $C(O)OR$ هي مجموعة إستر؛

وبعد ذلك، وإن كان هناك ضرورة أو إن كان ذلك مرغوباً يمكن أن يتم:

١- تحويل المركب بالصيغة (I) إلى مركب آخر بالصيغة (I)؛

٢- إزالة أية مجموعات حامية؛

٥ ٣- تشكيل ملح مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي؛ أو

٤- فصل اثنين أو أكثر من المتشاكلات المرآوية.

L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى، وقيم مناسبة لـ L هي على سبيل المثال، مجموعة هالوجينو أو كبريتونيلوكسي، على سبيل المثال مجموعة كلورو، أو برومو، أو ميثان كبريتونيلوكسي أو تولوين-٤- كبريتونيلوكسي. ١٠

$C(O)OR$ هي مجموعة إستر، وقيم مناسبة لـ $C(O)OR$ هي ميثوكسي كربونيل، وإيثوكسي كربونيل، وثيث- بيوتوكسي كربونيل وبيتريلوكسي كربونيل.

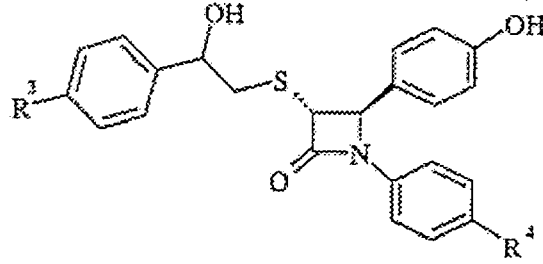
يمكن أن يتم تحضير المواد البادئة المستخدمة في الاختراع الراهن عن طريق تعديلات على المسارات الموصوفة في براءة الاختراع الأوروبية B1 ٢٦٤ ٧٩٢ ٠٠ و بشكل بديل، ١٥ يمكن أن يتم تحضيرها بواسطة التفاعلات التالية.

العملية (١): يمكن أن تتم مفاعلة الكحولات بالصيغة (II) مع مركبات الصيغة (III) بوجود قاعدة كقاعدة غير عضوية على سبيل المثال ككربونات الكالسيوم، أو قاعدة عضوية كقاعدة هانيغز Hunigs، بوجود مذيب ملائم كالأستونيترييل، أو ثاني كلورو ميثان، أو رابع هيدرو فيوران عند درجة حرارة في المدى من ٠ °س إلى درجة غليان وترجيع البخار، ٢٠ ويفضل أن تكون عند درجة غليان وترجيع البخار أو بالقرب منها.

يمكن أن يتم تحضير مركبات الصيغة (II) وفقاً للمخطط التالي:

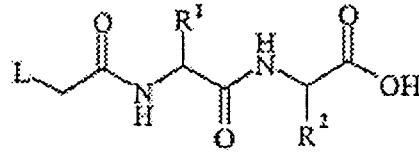
العملية (وحيث تكون المجموعات المتغيرة كما تم تعريفها في الصيغة (I) ما لم يُحدد دون ذلك):

العملية (١): مفاعلة مركب الصيغة (II) (٢):



(II)

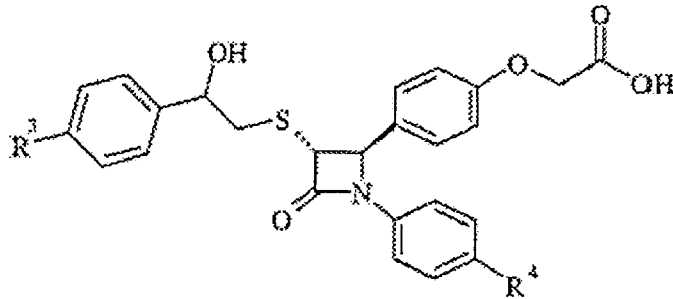
مع مركب بالصيغة (III):



(III)

حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

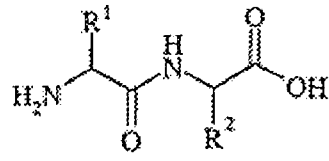
العملية (٢): مفاعلة حمض بالصيغة (IV) (٢):



(IV)

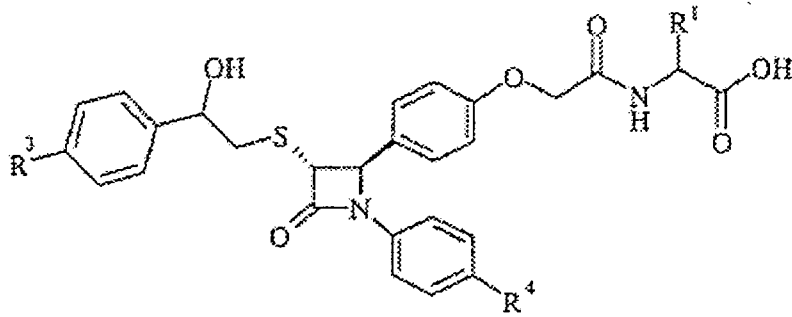
أو مشتقة مُنشطة منه؛ مع أمين بالصيغة (V):

- ٢١ -



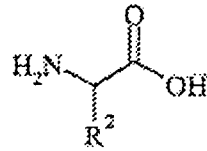
(V)

العملية (٣): مفاعلة حمض بالصيغة (٢ VI)



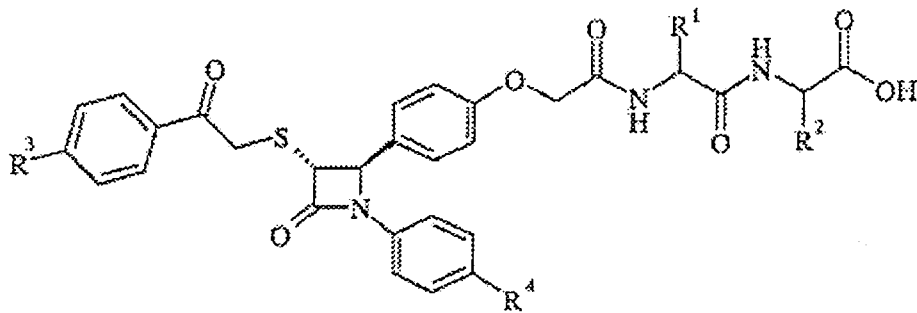
(٢ VI)

أو مشتقة مُنَشَّطة منها، مع أمين بالصيغة (VII):



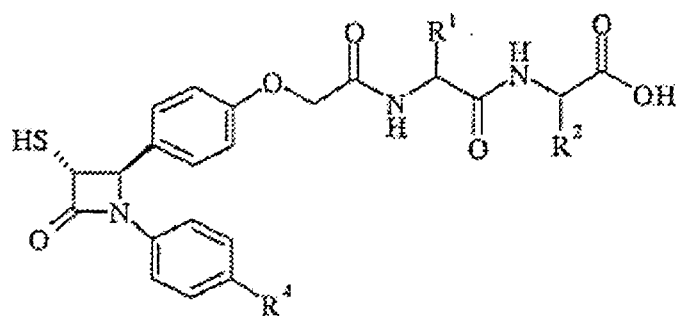
(VII)

العملية (٤): اختزال مركب بالصيغة (٢ VIII):



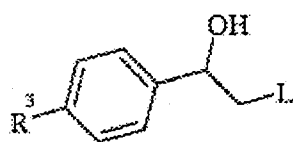
(٢ VIII)

العملية (٥): مفاعلة مركب بالصيغة (IX):



(٢ IX)

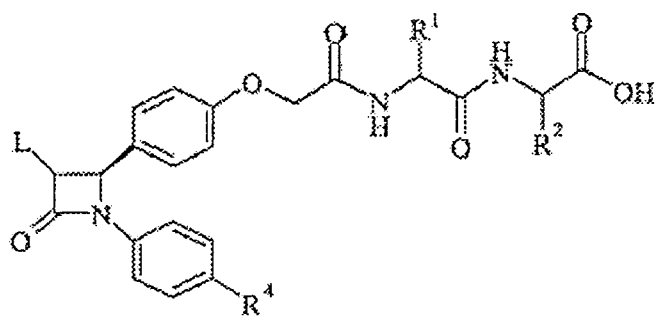
مع مركب بالصيغة (X):



(X)

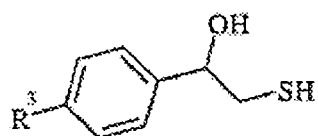
حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

العملية (٦): مفاعلة المركب بالصيغة (٢ XI):



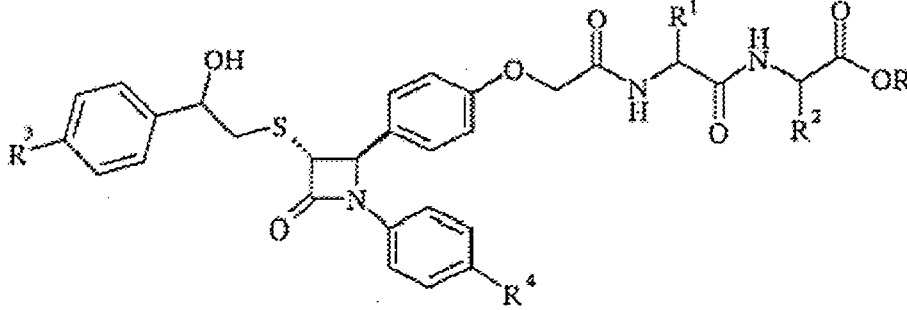
(٢ XI)

حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛ مع مجموعة بالصيغة (XII)



(XII)

العملية (٧): إزالة مجموعة الإستر من المركب بالصيغة (٢ XIII):



(٢ XIII)

حيث تكون المجموعة C(O)OR هي مجموعة إستر؛

وبعد ذلك، وإن كان هناك ضرورة أو إن كان ذلك مرغوباً فإنه يمكن أن يتم:

١- تحويل المركب بالصيغة (٢ I) إلى مركب آخر بالصيغة (٢ I)؛

٢- إزالة أية مجموعات حامية؛

٣- تشكيل ملح مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي؛ أو

٤- فصل اثنين أو أكثر من المتشاكلات المرآوية.

١٠ L هي مجموعة ممكن استبدالها بمجموعة أخرى، وقيم مناسبة لـ L هي على سبيل

المثال، مجموعة هالوجينو أو كبريتونيلوكسي، على سبيل المثال مجموعة كلورو، أو برومو، أو ميثان كبريتونيلوكسي أو تولوين-٤- كبريتونيلوكسي.

C(O)OR هي مجموعة إستر، وقيم مناسبة لـ C(O)OR هي ميثوكسي كربونيل،

وإيثوكسي كربونيل، وثيث- بيوتوكسي كربونيل وبيتريلوكسي كربونيل.

١٥ يمكن أن يتم تحضير المواد البادئة المستخدمة في الاختراع الراهن عن طريق تعديلات

على المسارات الموصوفة في براءة الاختراع الأوروبية B1 ٢٦٤ ٧٩٢ ٠٠ و بشكل بديل، يمكن أن يتم تحضيرها بواسطة التفاعلات التالية.

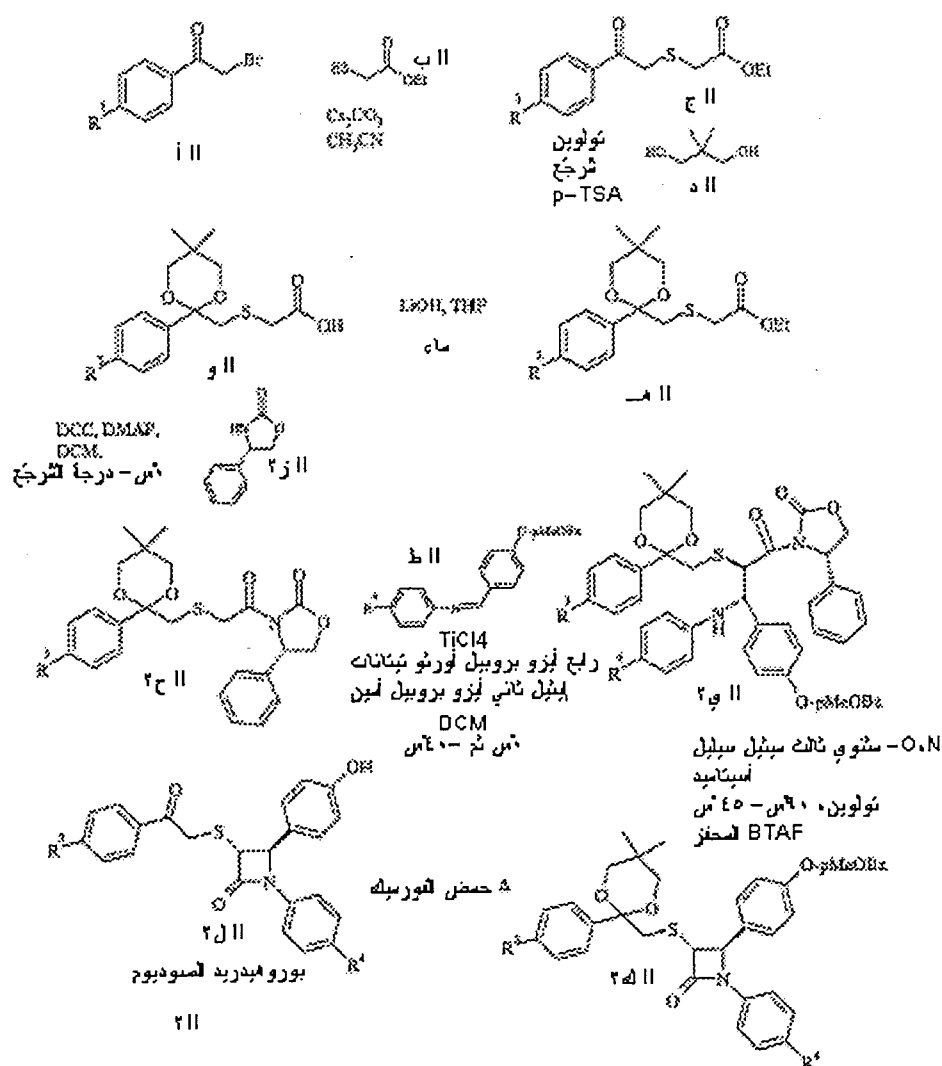
العملية (١): يمكن أن تتم مفاعلة الكحولات بالصيغة (٢ II) مع مركبات الصيغة (III)

بوجود قاعدة كقاعدة غير عضوية على سبيل المثال ككربونات الكالسيوم، أو قاعدة عضوية

٢٠ كقاعدة هانغز Hunigs، بوجود مذيب ملائم كالأسيتونيتريل، أو ثاني كلورو ميثان، أو رابع

هيدرو فيوران عند درجة حرارة في المدى من ٠ ؟س إلى درجة غليان وترجيع البخار، ويفضل أن تكون عند درجة غليان وترجيع البخار أو بالقرب منها.

يمكن أن يتم تحضير مركبات الصيغة (II ٢) وفقاً للمخطط التالي:

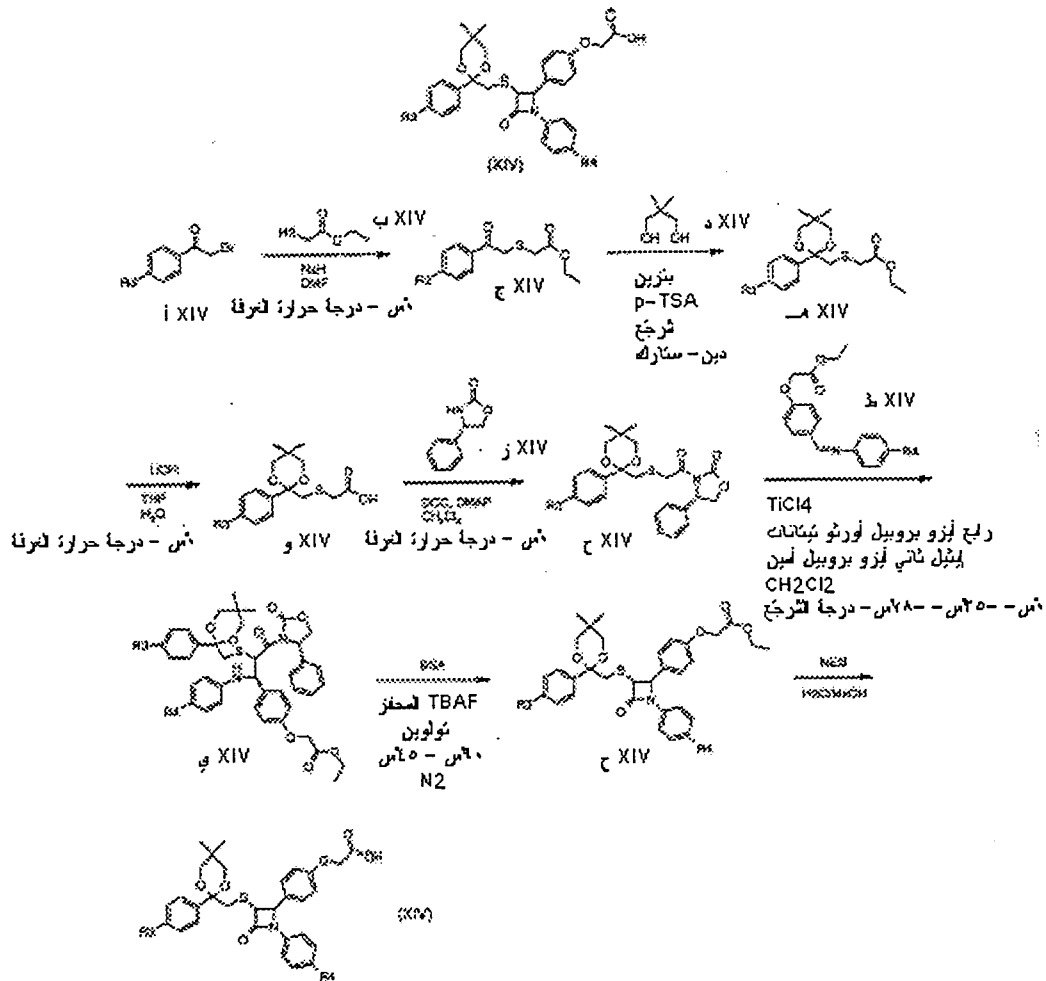


حيث pMeOBz هو بارا ميثوكسي بيتريل.

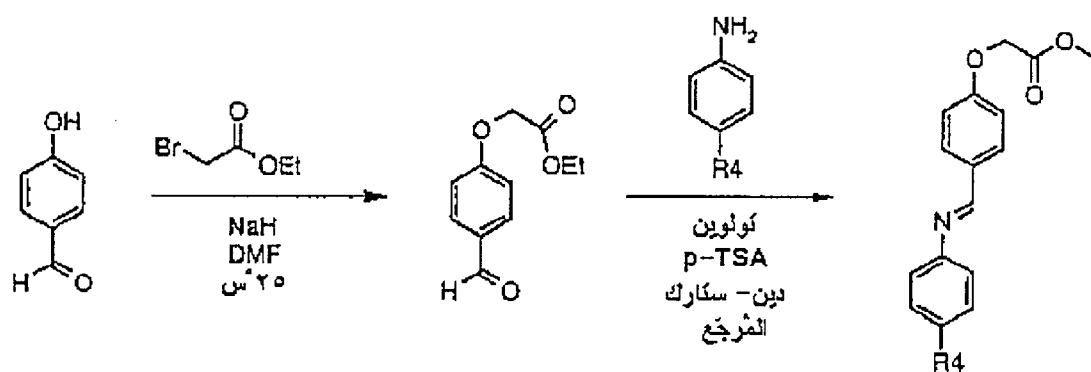
وتعتبر المركبات بالصيغة (II ب)، و (II د)، و (II ز ٢) و (III ٢) مركبات متوافرة تجارياً، أو معروفة في الدراسات العلمية أو يمكن تحضيرها بواسطة العمليات المعيارية المعروفة في التقنية.

ويمكن أن يتفاعل مركب الصيغة (III) أيضاً مع مركب الصيغة (XIV).

ويمكن أن يتم تحضير المركبات بالصيغة (XIV) وفقاً للمسار التالي:

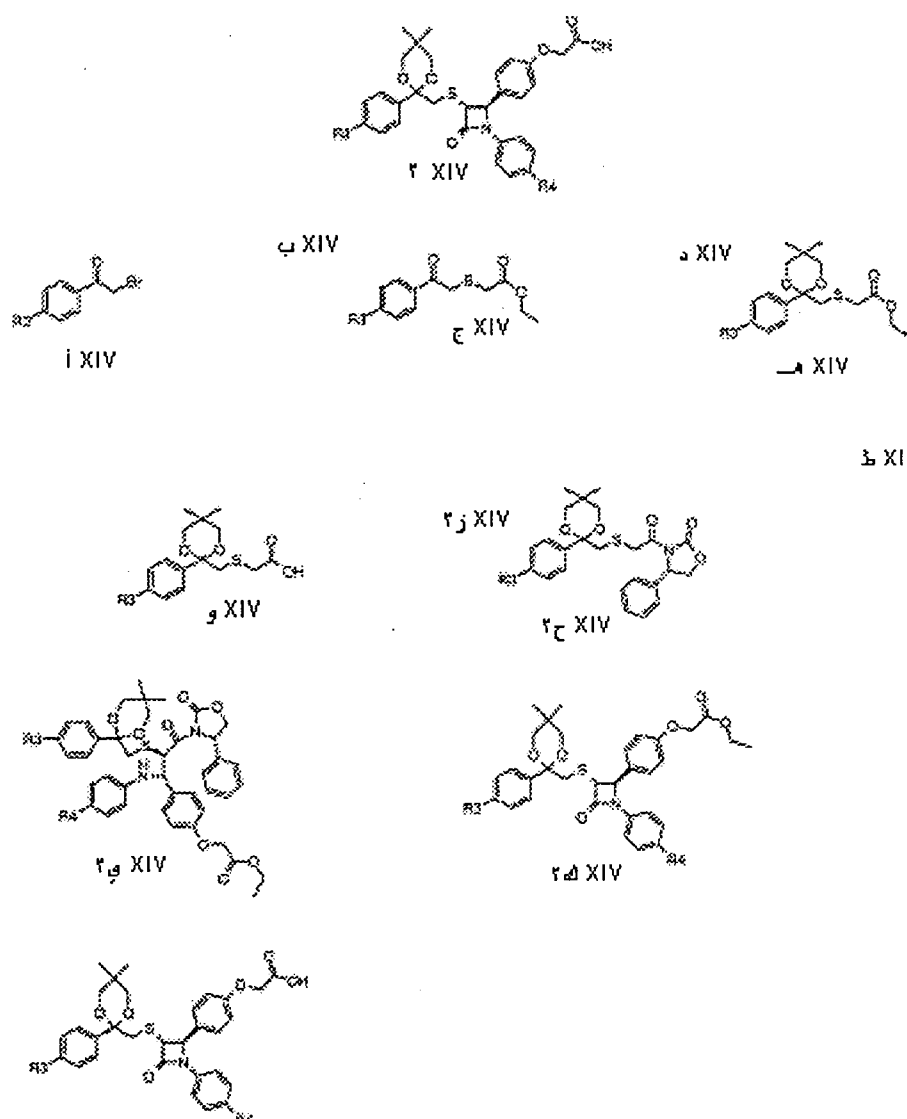


ويمكن تحضير المركبات بالصيغة XIV ط عن طريق المسار التالي:

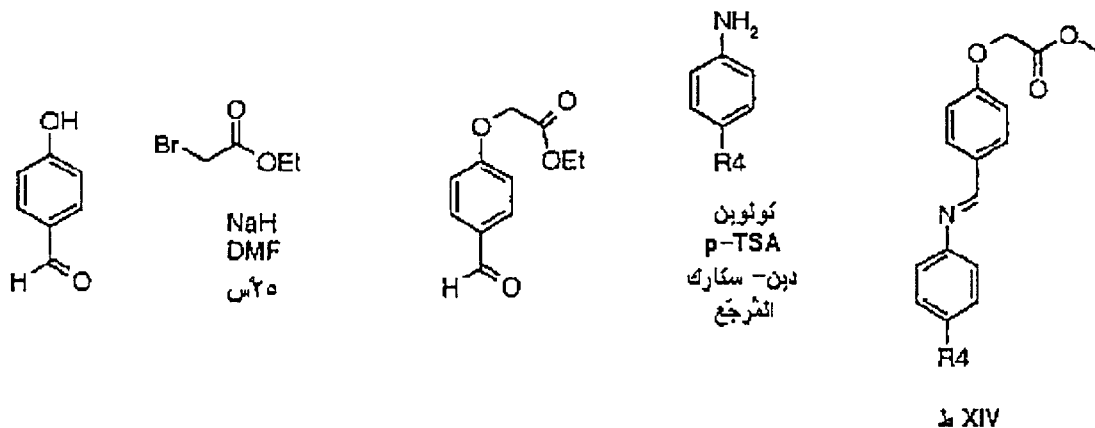


XIV

ويمكن أن يتفاعل مركب الصيغة (III ٢) أيضاً مع مركب الصيغة (XIV ٢).
ويمكن أن يتم تحضير المركبات بالصيغة (XIV ٢) وفقاً للمسار التالي:



وينطبق التالي على XIV و XIV ٢ كليهما:



العملية ٢) والعملية ٣): يمكن أن يتم دمج الأحماض و الأمينات معاً في وجود عامل اقتران مناسب. يمكن توظيف عوامل اقتران البيبتيد المعيارية المعروفة في التقنية كعوامل اقتران مناسبة، على سبيل المثال كربونيل ثاني إيميدازول وثاني هيكسيل حلقي - كربوديميد، اختياريًا في وجود مادة مُحفزة كثاني ميثيل أمينو بيريدين أو ٤- بيروليدينو بيريدين، اختياريًا في وجود قاعدة على سبيل المثال ثالث إيثيل أمين، أو بيريدين، أو ٢، ٦- ثاني- ألكيل- بيريدينات مثل ٢، ٦- لوتيدين أو ٢، ٦- ثاني- ثيث- بيوتيل بيريدين. وتشتمل مزيئات مناسبة على ثاني ميثيل أسيتاميد، وثاني كلورو ميثان، وبيتزين، ورابع هيدرو فيوران، وثاني ميثيل فورماميد. ويمكن أن يتم إجراء تفاعل الاقتران بشكل ملائم عند درجة حرارة في المدى من -٤٠ إلى ٤٠ °س.

وتشتمل مشتقات حمضية مُنشَّطة على الهاليدات الحمضية، على سبيل المثال كلوريدات حمضية، وإسترات مُنشَّطة، على سبيل المثال إسترات بينتا فلورو فينيل. وتُعرف تفاعلات هذه المركبات مع الأمين جيداً في التقنية، على سبيل المثال يمكن أن تتفاعل في وجود قاعدة، كذلك الموصوفة فيما سبق. ويمكن أن يتم إجراء هذه التفاعلات بشكل ملائم عند درجة حرارة في المدى -٤٠ إلى ٤٠ °م.

يمكن أن يتم تحضير الأحماض بالصيغة (IV) و (VI) من مركبات بالصيغة (II) عن طريق مفاعلتها مع سلسلة جانبية ملائمة محمية اختيارياً باستعمال ظروف العملية (١). وبشكل بديل، يمكن تحضير الأحماض بالصيغة (IV) و (VI) بواسطة تعديل المخطط ١.

تعتبر الأمينات بالصيغة (V) و (VII) مركبات متوافرة تجارياً، أو معروفة في الدراسات العلمية، أو يمكن تحضيرها بواسطة العمليات المعيارية المعروفة في التقنية. ٥

العملية (٤): قد يتم تنفيذ اختزال المركبات بالصيغة (VII) مع عامل هيدريد كبروروهيدريد الصوديوم في مذيب كالميثانول عند درجات حرارة ملائمة بين -٢٠ إلى ٤٠ °م.

كما يمكن تحضير المركبات بالصيغة (VIII) من مركبات بالصيغة (II ل)، عن طريق نزع الحماية عن مجموعة البيتريل و تنفيذ العملية ١. وبشكل بديل، يمكن أن يتم نزع البيتريل عن المركب (II ك)، و ثم إتباع العملية ١ وبعد ذلك نزع الحماية عن المركب الناتج ليكشف عن الكيتون. ١٠

العملية (٥) والعملية (٦): يمكن أن تتم مفاعلة هذه المركبات معاً بوجود قاعدة على سبيل المثال قاعدة غير عضوية ككربونات الصوديوم، أو قاعدة عضوية كقاعدة هانغز Hunigs، في وجود مذيب ملائم كالأستونيترييل، أو ثاني كلورو ميثان، أو رابع هيدرو فيوران عند درجة حرارة في المدى من ٠ °م إلى درجة غليان و ترجيع البخار، ويفضل أن تكون عند درجة غليان و ترجيع البخار أو بالقرب منها. ١٥

كما يمكن تحضير مركبات بالصيغة (IX) و (XI) عن طريق تعديل ملائم على المخطط ١.

تعتبر المركبات بالصيغة (X) و (XII) مركبات متوافرة تجارياً، أو معروفة في الدراسات العلمية، أو يمكن تحضيرها بواسطة العمليات المعيارية المعروفة في التقنية. ٢٠

العملية (٧): يمكن أن يتم نزع الحماية عن الإسترات بالصيغة (XIII) تحت الظروف المعيارية كتلك الموصوفة فيما يلي، على سبيل المثال يمكن أن تتم إزالة الحماية عن إسترات الميثيل أو الإيثيل بهيدروكسيد الصوديوم في الميثانول عند درجة حرارة الغرفة.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة (XIII) عن طريق إجراء تعديل على أي من العمليات الموصوفة بهذا الصدد لتحضير المركبات بالصيغة (I).

وسيتم تقدير أنه يمكن أن يتم إدخال بدائل حلقات متنوعة معينة في المركبات الخاصة بالاختراع الراهن بواسطة تفاعلات استبدال عطرية معيارية أو أن يتم توليدها عن طريق إجراء تعديلات تقليدية على المجموعات الوظيفية إما قبل العمليات المدرجة فيما سبق أو مباشرة بعدها، وهي بالتالي محتواة في وجهة العملية الخاصة بالاختراع. وتشتمل مثل هذه التفاعلات والتعديلات، على سبيل المثال، إدخال بديل على صورة تفاعل استبدال عطري، واختزال البدائل، وإضافة الألكيل إليها وأكسدتها. كما تُعرف هذه العوامل وظروف التفاعلات لمثل هذه الإجراءات جيداً في التقنية الكيميائية. وتتضمن أمثلة خاصة على تفاعلات الاستبدال العطري إدخال مجموعة نيترو باستخدام حمض النيتريك المركز، وإدخال مجموعة أسيل باستخدام أسيل هاليد وحمض لويس (كثالث كلوريد الألمنيوم) على سبيل المثال تحت ظروف فريدل كرافتس؛ وإدخال مجموعة ألكيل باستخدام ألكيل هاليد وحمض لويس (كثالث كلوريد الألمنيوم) على سبيل المثال تحت ظروف فريدل كرافتس؛ وإدخال مجموعة هالوجينو. وتتضمن أمثلة خاصة على التعديلات اختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمينو على سبيل المثال بواسطة إضافة الهيدروجين مع مُحفِّز من النيكل أو بواسطة المعالجة مع الحديد في وجود حمض الهيدروكلوريك مع التسخين؛ وأكسدة الألكيل ثيو إلى ألكيل كبريتينيل أو ألكيل كبريتونيل.

كما سيتم تقدير أنه في بعض التفاعلات المدرجة بهذا الصدد قد يكون ضرورياً أو مرغوباً أن تتم حماية المجموعات الحساسة في المركبات. وتُعرف الحالات حيث تكون الحماية ضرورية أو مرغوباً بها والطرق المناسبة للحماية للأشخاص الذين يمتلكون قدراً عالياً من فن المهنة. كما يمكن استخدام المجموعات الحامية التقليدية بالتوافق مع الممارسات المعيارية

(ولمزيد من التوضيح انظر فيما جاء عن تي دبليو غرين، Protective Groups in Organic Synthesis، جون ويلي وأبناؤه، سنة ١٩٩٩). وبالتالي، إذا احتوت المتفاعلات على مجموعات مثل أمينو، أو كربوكسي أو هيدروكسي فقد يكون من المرغوب حماية المجموعة في بعض التفاعلات المدرجة بهذا الصدد.

- ٥ تُعتبر مجموعة أسيل مجموعةً حامية مناسبة لمجموعة الأمينو أو الألكيل أمينو، على سبيل المثال مجموعة ألكانويل كإستيل، ومجموعة ألكوكسي كربونيل، على سبيل المثال مجموعة ميثوكسي كربونيل، أو إيثوكسي كربونيل أو ثيث- بيوتوكسي كربونيل، ومجموعة أريل ميثوكسي كربونيل، على سبيل المثال مجموعة بيتريلوكسي كربونيل، أو أرويل، على سبيل المثال بيتريل. وتتغير ظروف الحماية للمجموعات الحامية المذكورة أعلاه بالضرورة مع اختيار المجموعة الحامية. وبالتالي، فإنه قد تتم إزالة مجموعة أسيل كمجموعة ألكانويل أو ألكوكسي كربونيل أو مجموعة أرويل، على سبيل المثال بواسطة التميّة مع قاعدة مناسبة كهيدروكسيد فلز قلوي، على سبيل المثال هيدروكسيد الليثيوم أو الصوديوم. وبصورة بديلة يمكن أن تتم إزالة مجموعة أسيل كمجموعة ثيث- بيوتوكسي كربونيل، على سبيل المثال عن طريق المعالجة مع حمض مناسب كالهيدروكلوريك، أو الكبريتيك، أو الفوسفوريك أو ثالث فلورو أستيك وقد تتم إزالة مجموعة أريل ميثوكسي كربونيل كمجموعة بيتريلوكسي كربونيل، على سبيل المثال عن طريق إضافة الهيدروجين إلى جانب مادة مُحفّزة كالبلاديوم- فوق الكربون، أو بواسطة المعالجة بحمض لويس على سبيل المثال بورون ثلاثي (ثالث فلورو أستيات). وتكون مجموعة حامية مناسبة لمجموعة أمينو الأساسية هي مجموعة فثالويل على سبيل المثال والتي قد تتم إزالتها عن طريق المعالجة مع الألكيل أمين، على سبيل المثال ثاني ميثيل أمينو برويل أمين، أو مع الهيدروزين.
- ١٠
- ١٥
- ٢٠

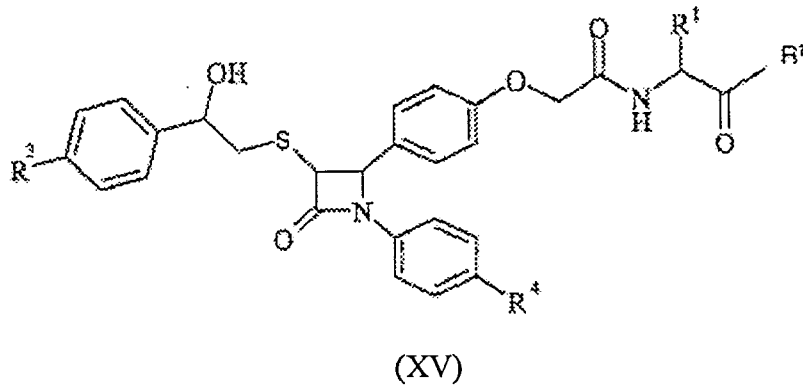
وتكون مجموعة حامية مناسبة لمجموعة الهيدروكسي هي مجموعة أسيل على سبيل المثال، مثلاً مجموعة ألكانويل كالإستيل، أو مجموعة أرويل، على سبيل المثال بيتريل، أو مجموعة أريل ميثيل، على سبيل المثال بيتريل. وتتغير ظروف الحماية للمجموعات الحامية المذكورة أعلاه بالضرورة مع اختيار المجموعة الحامية. وبالتالي، فإنه قد تتم إزالة مجموعة

أسيل كمجموعة ألكانويل أو مجموعة أرويل، على سبيل المثال بواسطة التميّه مع قاعدة مناسبة كهيدروكسيد فلز قلوي، على سبيل المثال هيدروكسيد الليثيوم أو الصوديوم. وبصورة بديلة يمكن أن تتم إزالة مجموعة أريل ميثيل كمجموعة بيتريل على سبيل المثال عن طريق إضافة الهيدروجين إلى جانب مادة مُحفّزة كالبالاديوم-فوق الكربون.

٥ كما تكون مجموعة حامية مناسبة لمجموعة كربوكسي هي على سبيل المثال مجموعة مُسترة على سبيل المثال مجموعة ميثيل أو إيثيل والتي يمكن إزالتها على سبيل المثال بواسطة التميّه مع قاعدة كهيدروكسيد الصوديوم، أو على سبيل المثال مجموعة ثيث-بيوتيل والتي يمكن إزالتها عن طريق المعالجة مع حمض، على سبيل المثال حمض عضوي كثالث فلورو حمض الأسيتيك، أو على سبيل المثال مجموعة بيتريل والتي يمكن إزالتها على سبيل المثال عن طريق إضافة الهيدروجين إلى جانب مادة مُحفّزة كالبالاديوم-فوق الكربون. ١٠

يمكن أن تتم إزالة المجموعات الحامية عند أي مرحلة ملائمة من البناء باستخدام الأساليب التقليدية المعروفة في التقنية الكيميائية.

الاختراع أيضاً مركباً بالصيغة (XV) أو إسترات منه أو أميدات منه قابلة للتحلل بالماء:



١٥ حيث R^7 هي مجموعة هيدروكسي أو مجموعة C_{1-3} ألكوكسي. ويمكن أن يكون المركب بالصيغة (XV) هو مركب وسطي لذلك بالصيغة (I).

وكما هو مبين هنا آنفاً فإن المركبات المعروفة في الاختراع الراهن تمتلك نشاطاً مثبطاً لامتصاص الكولسترول. ويمكن أن يتم تحديد هذه الخصائص باستعمال الاختبارات الحيوية التالية.

الاختبارات داخل الجسم الحي لمثبطات امتصاص الكولسترول (أ)

٥ تتم المحافظة على فئران أنثوية ٦ C٥٧BL/ على نظام حماية يعتمد على الطعام العادي وتؤوى في أقفاص منفردة لتجميع البراز. وتُصوَّم الفئران لمدة ٣ ساعات ومن ثم تتم تغذيتها ناقل أو مركب بمسبار معدي. وبعد نصف ساعة تتم تغذية الفئران كولسترول موسوم بالإشعاع بمسبار معدي. وبعد ست ساعات من التغذية بـ ^{14}C - كولسترول بمسبار معدي يتم أخذ عينات دم بواسطة الذيل وتُحضَّر البلازما لتحديد كمية الكولسترول المُمتَصَّة. وبعد ٢٤ ساعة من التغذية بـ ^{14}C - كولسترول بمسبار معدي يتم استتراف الفئران ويتم تحضير البلازما للتحليل. يتم تجميع البراز لمدة ٢٤ لتخمين فاعلية الامتصاص.

الاختبارات داخل الجسم الحي لمثبطات امتصاص الكولسترول (ب)

١٥ تتم المحافظة على فئران أنثوية ٦ C٥٧BL/ على نظام حماية يعتمد على الطعام العادي وتؤوى في أقفاص منفردة لتجميع البراز. وتُصوَّم الفئران لمدة ٣ ساعات ومن ثم تتم تغذيتها ناقل أو مركب بمسبار معدي. وبعد ساعة إلى ١٠ ساعات تتم تغذية الفئران كولسترول موسوم بالإشعاع بمسبار معدي. وبعد ست ساعات من التغذية بـ ^{14}C - كولسترول بمسبار معدي يتم أخذ عينات دم بواسطة الذيل وتُحضَّر البلازما لتحديد كمية الكولسترول المُمتَصَّة. وبعد ٢٤ ساعة من التغذية بـ ^{14}C - كولسترول بمسبار معدي يتم استتراف الفئران ويتم تحضير البلازما للتحليل بالنسبة للنشاط الإشعاعي. كما يتم تجميع البراز أيضاً لمدة ٢٤ لتخمين فاعلية الامتصاص.

المراجع

١. إي إيه كيرك، و جي إل موي، وإم تي كالدويل، و جيه إيه ليرنمارك، و دي إل ويلسون، و آر سي ليبوف. Hyper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. جيه ليبيد ريس ١٩٩٥ ١٥٢٢:٣٦-١٥٣٢. ٥
٢. سي بي كارتير، و بيه إن هوليس، و دي واي هوي Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice نيوتريشن ١٩٩٧ ١٢٧:١٣٣٤-١٣٤٨. ١٠
٣. سي دي جولي، و جيه إم ديتستشي، و إس دي تورلي. Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. أم جيه فيسيول ١٩٩٩ ٢٧٦:٢٧٦-١١١٧-G. ١١٢٤-G.
١٥. أعطى تصرف ٥ ميكرو مول/ كغم من المثال ٩٦ تثبيطاً بنسبة ٨٧% لامتصاص ^{14}C - كولسترول (الإجراء أ). وأعطى تصرف ٥ ميكرو مول/ كغم من المثال ٩٤ تثبيطاً بنسبة ٨٩% لامتصاص ^{14}C - كولسترول (الإجراء أ).
٢٠. أعطى تصرف ١ ميكرو مول/ كغم من المثال ٩١ تثبيطاً بنسبة ٧٦% لامتصاص ^{14}C - كولسترول (الإجراء أ). وأعطى تصرف ١ ميكرو مول/ كغم من المثال ٨٥ تثبيطاً بنسبة ٨٢% لامتصاص ^{14}C - كولسترول (الإجراء أ).
٢٠. وفقاً لوجهة إضافية للاختراع فقد تم تقديم تركيباً صيدلياً والذي يتضمن مركباً بالصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وكما تم التعريف هنا آنفاً بالارتباط مع مُحفّف أو ناقل مقبول صيدلياً.
- ويمكن أن يكون التركيب على هيئة مناسبة للتصريف عن طريق الفم، على سبيل المثال كالأقراص أو الكبسولات، أو الحقن غير المعوي (بما في ذلك ضمن الأوردة، أو تحت

الجلد، أو ضمن العضلة، أو داخل الأوعية الدموية، أو الحقن بمحلول نقيع) كمحلول معقم، أو محلول مُعلّق أو مُستحلب، أو للتصريف الموضعي كمرهم أو كريم أو التصريف في المستقيم كالتحميلة.

وبشكل عام يمكن أن يتم تحضير التراكيب السابقة بأسلوب تقليدي باستعمال السواغات التقليدية. ٥

وسيتّم تصريف مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل عادي للحيوانات ذوات الدم الحار بوحدة جرعة ضمن المدى الذي يتراوح بين ٠,٠٢ و ١٠٠ ملغم/ كغم، وبصورة مفضلة ٠,٠٢ - ٥٠ ملغم/ كغم، يوفر هذا عادةً جرعة فعالة علاجية. وستحتوي وحدة الجرعة كالأقراص أو الكبسولات عادة على ١ - ٢٥٠ ملغم مثلاً من المكون الفعال. ويفضل أن يتم توظيف جرعة يومية في المدى ١ - ٥٠ ملغم/ كغم، وعلى وجه الخصوص ٠,١ - ١٠ ملغم/ كغم. وفي وجهة أخرى يتم توظيف جرعة يومية في المدى ٠,٠١ - ٢٠ ملغم/ كغم. وفي وجهة أخرى للاختراع تكون الجرعة اليومية من مركب الصيغة (I) أقل أو تعادل ١٠٠ ملغم. ومع ذلك فإن الجرعة اليومية تتغير بالضرورة بالاعتماد على المضيف الذي تتم معالجته، ومسار التصريف الخاص، وشدة المرض الذي تتم معالجته. ووفقاً لما سبق فإنه يمكن للمعالج المختص أن يحدد الجرعة المثلى للمريض. ١٥

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم تزويد مركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، كما تم تعريفها هنا آنفاً لاستخدامها في طريقة للمعالجة الوقائية أو العلاجية للحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان. ٢٠

ولقد وجدنا أن المركبات التي تم التعريف عنها في الاختراع الراهن، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها هي مثبطات

فعالة لامتنصاص الكولسترول، ووفقاً لذلك فإنها ذات قيمة في معالجة حالات الأمراض المرتبطة بحالات فرط الدهون في الدم.

وبالتالي وفقاً لوجهة الاختراع هذه فقد تم تزويد مركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، كما تم تعريفها هنا آنفاً لاستخدامها كدواء. ٥

وفقاً لميزة أخرى للاختراع فقد تم توفير استخداماً لمركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، كما تم تعريفها هنا آنفاً لاستخدامها في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مثبط لامتنصاص الكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان.

١٠ وفقاً لميزة أخرى للاختراع فقد تم توفير استخداماً لمركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، كما تم تعريفها هنا آنفاً لاستخدامها في إنتاج تأثير مثبط لامتنصاص الكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان.

وبهذا الصدد، أينما تم تحديد إنتاج تأثير مثبط لامتنصاص الكولسترول أو تأثير ١٥ مُخفّض للكولسترول، وبشكل مناسب فإن هذا يتعلق بمعالجة حالات فرط الدهون في الدم في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان. وبشكل إضافي فإنه يتعلق بمعالجة حالات اضطراب التطور الدهني و الاضطرابات كفرط الدهون في الدم، وفرط ثلاثي الغليسريد، وفرط البروتين الشحمي بيتا (LDL عالي)، وفرط السابق للبروتين الشحمي بيتا (VLDL عالي)، وفرط وجود الدَّقِيَّات الكيلوسِيَّة في الدم، وتدني البروتين الشحمي، وفرط ازدياد كوليسترين الدم، وفرط البروتين الشحمي، وتدني البروتين الشحمي ألفا (HDL منخفض) في الحيوانات ٢٠ ذوات الدم الحار كالإنسان.

و علاوة على ذلك فإنه يتعلق بمعالجة مختلف الحالات السريرية كالتصلب العُصيدي، وتصلب الشرايين، وعدم الانتظام، وحالات فرط التجلط، وعُسر الوظيفة الوعائية، وعُسر الوظيفة

البطانية، وقصور القلب، وأمراض القلب الإكليلية، والأمراض القلبية الوعائية، والاحتشاء العضلي القلبي، والذبحة الصدرية، والأمراض الوعائية المحيطية، والتهاب الأنسجة القلبية الوعائية كالقلب، والصمامات، والجهاز الوعائي، والشرابين والأوعية، والأورام الوعائية، والتضيُّق، ومعاودة التضيُّق، واللويحات الوعائية، وتَلَمُّ الدهون الوعائية، وارتشاح الكريات البيضاء والكريات الوحيدة والخلايا البلعمية الكبيرة أو أي منها، وتغليظ الباطنية، والتغليظ الوسطي، والصدمة الجراحية والمعدية والتجلُّط الوعائي، والسكتة ونوبات فقر الدم الموضعي الاحتباسي الزائل في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان. كما يتعلق بمعالجة التصلب العصيدي، وأمراض القلب الإكليلية، والاحتشاء العضلي القلبي، والذبحة الصدرية، والأمراض الوعائية المحيطية، والسكتة ونوبات فقر الدم الموضعي الاحتباسي الزائل في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان. ١٠

ويتعلق إنتاج التأثير المثبط لامتنصاص الكولسترول أو التأثير المُخفِّض للكولسترول أيضاً بطريقة لمعالجة و منع أذى التصلب العصيدي أو كليهما، وطريقة لمنع تفجُّر اللويحات وطريقة لتعزيز ارتداد الأذى. وبالإضافة إلى ذلك فإنه يتعلق بطريقة لتثبيط تراكم الكريات الوحيدة- الخلايا البلعمية الكبيرة في آفة التصلب العصيدي، وطريقة لتثبيط التعبير عن مصفوفة ميتالوبروتيناز في آفة التصلب العصيدي، وطريقة لتثبيط الإخلال في اتزان آفة التصلب العصيدي، وطريقة لمنع تفجُّر اللويحات وطريقة لمعالجة الخناق الصدري غير المستقر. ١٥

كما ويتعلق إنتاج التأثير المثبط لامتنصاص الكولسترول أو التأثير المُخفِّض للكولسترول أيضاً بطريقة لمعالجة السيستوستيروليميا.

وتمتلك المركبات بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه قيمة في معالجة أو منع مرض ألزهايمر (انظر على سبيل المثال في براءة الاختراع الدولية ٠٩٦٤١٥ / ٠٢). وبناء عليه فقد تم تزويد مركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه لاستعمالها في معالجة أو منع مرض ألزهايمر. ٢٠

ويمكن أن يكون للمركبات بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه قيمة في معالجة أو منع الالتهاب الوعائي (انظر مثلاً في براءة الاختراع الدولية ٠٢٦٦٤٤ / ٠٣). وبناء عليه فقد تم تزويد مركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه لاستعمالها في معالجة أو منع التهاب الوعائي.

وفقاً لميزة إضافية لوجهة الاختراع هذه فقد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مثبط لامتصاص الكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار كالإنسان، التي تحتاج لمثل ١٥٠ المعالجة والتي تتضمن تصريف كمية فعالة من المركب بالصيغة (I) أو ملح مقبول منه صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه للحيوان المذكور.

ويمكن أن يتم تطبيق النشاط المثبط لامتصاص الكولسترول المعروف هنا آنفاً كعلاج وحيد أو يمكن أن يتضمن -بالإضافة إلى مركب الاختراع- واحدة أو أكثر من المواد والمعالجات أو أي منها. يمكن تحقيق مثل هذه المعالجة المشتركة عن طريق المحكاة، والتصريف المتتالي أو المنفصل لمكونات المعالجة كل على حدة. ووفقاً لوجهة الاختراع هذه فقد تم تزويد منتج صيدلي يتضمن المركب بالصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، كما تم التعريف هنا آنفاً ومادة إضافية مثبطة لامتصاص الكولسترول كما عُرِّفَ هنا آنفاً وعامل مُنَقِّص في دهن الدم عند معالجة حالة فرط الدهون في الدم.

وفي وجهة أخرى للاختراع، قد يتم تصريف مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاشتراك مع مثبطات البناء الحيوي للكولسترول، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. وتشتمل مثبطات البناء الحيوي للكولسترول مناسبة على مثبطات ريدكتاز HMG Co-A، ومثبطات بناء السكوالين ومثبطات إيبوكسيداز السكوالين. ومن مثبطات بناء السكوالين المناسبة هو السكواليستاتين ١ ومثبط إيبوكسيداز السكوالين مناسب هو NB-٥٩٨.

وفي وجهة الاختراع هذه، يمكن تصريف مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاشتراك مع مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. وتعرف مثبطات ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه هي ستاتينات جيداً في التقنية. ٥

ستاتينات خاصة هي فلوفاستاتين، ولوفاستاتين، وبرافاستاتين، وسيمفاستاتين، وأتروفاستاتين، وسيريفاستاتين، وبيرفاستاتين، ودالفاستاتين، وميفاستاتين، وروسيوفاستاتين، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها. ومن الستاتينات الخاصة بعد هو البيتافاستاتين، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ومن الستاتينات الخاصة هو أتروفاستاتين، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ومن الستاتينات الأكثر خصوصية هو ملح كالسيوم الأتروفاستاتين. ومن الستاتينات الخاصة أيضاً هو الروسيوفاستاتين، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ومن الستاتينات المفضلة هو ملح كالسيوم الروسيوفاستاتين. ١٠

وبناء عليه ففي ميزة إضافية للاختراع، تم تزويد توليفة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه و مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ١٥

وبناء عليه ففي ميزة إضافية للاختراع، تم تزويد طريقة لإنتاج تأثير مُحفّض للكوليسترول في الحيوانات ذات الدم الحار كالإنسان، التي تحتاج لمثل هذه المعالجة و التي تتضمن تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه في تصريف مترامن، أو متعاقب أو منفصل مع تصريف كمية فعالة من مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ٢٠

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع فقد تم تقديم تركيب صيدلي يتضمن مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاشتراك مع مُخَفَّف أو ناقل مقبول صيدلياً.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عُدَّة تتضمن مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم تقديم عُدَّة تتضمن:

١٠ - ١ - مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في هيئة وحدة جرعة أولى؛

٢ - مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣ - وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

١٥ وفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عُدَّة تتضمن:

١ - مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، مع مُخَفَّف أو ناقل مقبول صيدلياً؛ في هيئة وحدة جرعة أولى؛

٢ - مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣ - وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه ومثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّف للكولسترول.

٥ ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن، فقد تم تزويد استخدام توليفة معالجة تتضمن تصريح كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً، مع تصريح مثبط ريدكتاز HMG Co-A، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل وبشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان والتي تحتاج لمثل هذه المعاملة العلاجية.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن، فقد تم تزويد استخدام توليفة معالجة تتضمن تصريح كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً، مع تصريح مثبط مصفوفة الميتالوبروتيناز، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل.

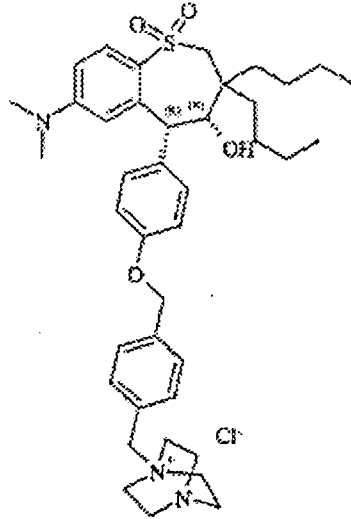
وفي وجهة أخرى للاختراع، يمكن أن يتم تصريح مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بالاشتراك مع مثبط حمض الصفراء اللفائفي (IBAT)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. وقد تم وصف مركبات مناسبة تمتلك نشاط IBAT المثبط لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن، انظر مثلاً في المركبات الموصوفة في براءة الاختراع الدولية ٩٣/١٦٠٥٥، وبراءة الاختراع الدولية ٩٤/١٨١٨٣، وبراءة الاختراع الدولية ٩٤/١٨١٨٤، وبراءة الاختراع الدولية ٩٤/٢٤٠٨٧، وبراءة الاختراع الدولية ٩٦/٠٥١٨٨، وبراءة الاختراع الدولية ٩٦/٠٨٤٨٤، وبراءة الاختراع الدولية

- ٩٦/١٦٠٥١، وبراءة الاختراع الدولية ٩٧/٣٣٨٨٢، وبراءة الاختراع الدولية ٩٨/٠٧٧٤٩، وبراءة الاختراع الدولية ٩٨/٣٨١٨٢، وبراءة الاختراع الدولية ٩٨/٤٠٣٧٥، وبراءة الاختراع الدولية ٩٨/٥٦٧٥٧، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٣٢٤٧٨، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٦٤٤١٠، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٦٤٤٠٩، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٠١٦٨٧، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٢٠٣٩٢، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٢٠٤١٠، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٢٠٤٣٧، وبراءة الاختراع الدولية ١٠١/٣٤٥٧٠، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٣٨٧٢٥، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٣٨٧٢٦، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٣٨٧٢٨، وبراءة الاختراع الدولية ١٠٠/٤٧٥٦٨، وبراءة الاختراع الدولية ١٠١/٦٦٥٣٣، وبراءة الاختراع الدولية ١٠١/٦٨٠٩٦، وبراءة الاختراع الدولية ١٠١/٦٨٦٣٧، وبراءة الاختراع اليابانية ١٠٠٧٢٣٧١، وبراءة الاختراع الأمريكية ١٩٨٢٥٨٠٤، وبراءة الاختراع الأوروبية ٥٠٧٠١٠٣، وبراءة الاختراع الأوروبية ٢٥١ ٣١٥، وبراءة الاختراع الأوروبية ٧٢٥ ٤١٧، وبراءة الاختراع الأوروبية ٤٨٩ ٤٢٣، وبراءة الاختراع الأوروبية ٥٤٩ ٩٦٧، وبراءة الاختراع الأوروبية ٥٧٣ ٨٤٨، وبراءة الاختراع الأوروبية ٦٢٤ ٥٩٣، وبراءة الاختراع الأوروبية ٦٢٤ ٥٩٢، وبراءة الاختراع الأوروبية ٨٦٤ ٥٨٢، وبراءة الاختراع الأوروبية ٨٦٩ ١٢١، وبراءة الاختراع الأوروبية ١٠٧٠ ٧٠٣، وتدمج محتويات طلبات البراءات هذه بهذا الصدد بالإحالة. وبتحديد أكبر فإن عنصر الحماية ١ لطلبات البراءات هذه يُدمج هنا بالإحالة. ومن أنواع مثبطات IBAT المناسبة لاستعمالها بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن هي ١، ٢ - بيتروثيازيبينات، و ١، ٤ - بيتروثيازيبينات، و ١، ٥ - بيتروثيازيبينات. ونوع إضافي من مثبطات IBAT مناسب هو ١، ٢، ٥ - بيتروثيا ثاني أزيبينات.

وهناك مركب خاص مناسب يمتلك نشاط IBAT المثبط لاستعماله مع مركبات الاختراع الراهن هو (R^٣ ، R^٥)-٣- بيوتيل-٣- إيثيل-١، ١- ثنائي أوكسيدو-٥- فينيل-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين-٨- يل D- حمض غلوكوبيرانوزيديورونيك (براءة الاختراع الأوروبية ٥٨٢ ٨٦٤).

٥. ومركب إضافي مناسب يمتلك نشاط IBAT المثبط لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن في ٨٩٢١-S (براءة الاختراع الأوروبية ١٠٧ ٥٩٧).

ومثبط IBAT مناسب لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن هو مركب:



براءة الاختراع الدولية ٩٩/٣٢٤٧٨

١٠. ويتم اختيار مثبط IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي من الأمثلة ١- ١٢٠ من براءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٥١، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات الأمثلة ١- ١٢٠ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ١٥ من براءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٥١ أيضاً بالإحالة. ويتم اختيار مثبط IBAT خاص مختار من براءة الاختراع الدولية ٠٢/٥٠٠٥١ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي من:
- ١٥

١، ١- ثاني أوكسو-٣، ٣- ثاني بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-1-\}$ -
 فينيل-١- $[-N'-(\text{كربوكسي ميثيل}) \text{كربامويل} \text{ميثيل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣، ٣- ثاني بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-?-\}$ -
 - $N'-(\text{كربوكسي ميثيل}) \text{كربامويل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣، ٣- ثاني بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-1-\}$ -
 فينيل-١- $[-N'-(2-\text{كبريتو إيثيل}) \text{كربامويل} \text{ميثيل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣- بيوتيل-٣-إيثيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-1-\}$ -
 فينيل-١- $[-N'-(2-\text{كبريتو إيثيل}) \text{كربامويل} \text{ميثيل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣، ٣- ثاني بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-?-\}$ -
 - $N'-(2-\text{كبريتو إيثيل}) \text{كربامويل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣- بيوتيل-٣-إيثيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-?-\}$ -
 - $[-N'-(2-\text{كبريتو إيثيل}) \text{كربامويل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣- بيوتيل-٣-إيثيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-N- $\{-(R)-?-\}$ -
 - $[-N'-(2-\text{كربوكسي إيثيل}) \text{كربامويل} \text{بيتريل} \{ \text{كربامويل ميثوكسي} \}-(2, 3, 4, 5-]$
 -٥-رابع هيدرو-١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- ?-]
 N'- (٢- كربوكسي إيثيل) كربامويل [٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-
 ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- -]
 N'- (٥- كربوكسي بينتيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- ?-]
 N'- (٢- كربوكسي إيثيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- -] ١٠
 N'- (٢- كبريتو إيثيل) كربامويل [٢- فلورو بيتريل { كربامويل ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤،
 ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- -]
 N'- (R)- (٢- هيدروكسي- ١- كربوكسي إيثيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل
 ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛ ١٥

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- -]
 N'- (R)- (٢- هيدروكسي- ١- كربوكسي إيثيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل
 ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)-N- }- -]
 N'- (R)- (١- (R)-N''- (٢- هيدروكسي- ١- كربوكسي إيثيل) كربامويل [٢-
 هيدروكسي إيثيل { كربامويل) بيتريل [كربامويل ميثوكسي)- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-
 ١، ٥- بيتروثيازيبين؛ ٢٠

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- } -
 [N'- (كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- } -
 [N'- ((إيبوكسي) (ميثيل) فوسفوريل-ميثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي} -
 ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)- } -
 [N'- ٢- (هيدروكسي) (ميثيل) فوسفوريل] إيثيل { كربامويل} بيتريل [كربامويل
 ميثوكسي] - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)- } -
 [N'- ٢- ميثيل ثيو- ١- كربوكسي إيثيل] كربامويل { كربامويل ميثوكسي} - ٢،
 ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (R)- } -
 [N'- ٢- (ميثيل) (إيثيل) فوسفوريل] إيثيل { كربامويل} - ٤- هيدروكسي بيتريل
 ١٥ كربامويل ميثوكسي { - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- } -
 [N'- ٢- (ميثيل) (هيدروكسي) فوسفوريل] إيثيل { كربامويل} - ٤- هيدروكسي
 بيتريل [كربامويل ميثوكسي] - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- } -
 [N'- ٢- ميثيل كبريتينيل- ١- كربوكسي إيثيل] كربامويل { كربامويل
 ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛ و

١، ١- ثاني أوكسسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨- [N-(R)]-
 - [N'-(٢- كبريتو إيثيل) كربامويل] -٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-
 ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
 منها. ٥

ويتم اختيار مثبت IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من
 أي من الأمثلة ١- ٤٤ من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٠٧١٠، أو ملح منه مقبول
 صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات
 الأمثلة ١- ٤٤ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ١٠ من براءة الاختراع
 الدولية ٠٣/٠٢٠٧١٠ أيضاً بالإشارة. ويتم اختيار مثبت IBAT خاص مختار من براءة
 الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٠٧١٠ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي
 واحدة من:

١، ١- ثاني أوكسو- ٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨- [N-(R)]-
 - [N'-(٢- (S)-٣-(R)-٤-(R)-٥-(R)-٢-٣، ٤، ٥، ٦- خامس هيدروكسي
 ١٥ هيكسيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي)- ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥-
 بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسسو- ٣- بيوتيل -٣- إيثيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨- [N-(R)]-
 - [N'-(٢- (S)-٣-(R)-٤-(R)-٥-(R)-٢-٣، ٤، ٥، ٦- خامس
 هيدروكسي هيكسيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي)- ٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 ٢٠ هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)-
 { (R)- } - [N' - (S) - ١- كربامويل- ٢- هيدروكسي إيثيل] كربامويل [بيتريل {
 كربامويل ميثوكسي- ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- { (R)- } -
 ٥ [N' - (هيدروكسي كربامويل ميثيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل ميثوكسي- ٢، ٣،
 ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)-
 { (R)- } - [N' - ٢- (بيريميدين- ٢- يليوريدو) إيثيل] كربامويل { بيتريل } كربامويل
 ميثوكسي- [٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- { (R)- } -
 { N' - ٢- (بيريدين- ٢- يليوريدو) إيثيل] كربامويل { بيتريل } كربامويل
 ميثوكسي- [٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- { (R)- } -
 { N' - ١- ثيت- بيوتوكسي كربونيل بايبريدين- ٤- يل ميثيل) كربامويل [بيتريل {
 ١٥ كربامويل ميثوكسي- ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- { (R)- } -
 { N' - ٢، ٣- ثاني هيدروكسي برويل) كربامويل [بيتريل { كربامويل ميثوكسي- ٢،
 ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- (N)- { (R)- } -
 { N' - ٢، ٣- ثاني هيدروكسي فينيل) - ٢- ميثوكسي إيثيل] كربامويل { بيتريل }
 ٢٠ كربامويل ميثوكسي- [٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- N- (R)- ؟
 - [N'-(٢- أمينو إيثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- N- (R)- ؟
 ٥ - [N'-(٢- أمينو إيثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- فينيل- ٧- ميثيل ثيو- ٨- N- (R)- ؟
 - [N'-(٢- أمينو كبريتامويل إيثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١٠. أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها.

ويتم اختيار مثبت IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي من الأمثلة ١- ٧ من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٨٢٥، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات الأمثلة ١- ٧ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ٨ من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٨٢٥ أيضاً بالإشارة. ويتم اختيار مثبت IBAT خاص مختار من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٨٢٥ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي واحدة من:

١، ١- ثاني أوكسو- ٣- بيوتيل- ٣- إيثيل- ٥- (R)- ٥- فينيل- ٨- N- (R)- ؟
 ٢٠ - كربوكسي بيتريل (كربامويل ميثوكسي) - ٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٤- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣(S)- بيوتيل-٣- إيثيل-٥(S)-٥- فينيل-٨-N-(R)-?
-كربوكسي (بيتريل) كربامويل ميثوكسي- [٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤-
بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣(R)- بيوتيل-٣- إيثيل-٥(R)-٥- فينيل-٨-N-(R)-?
٥- [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع
هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣(S)- بيوتيل-٣- إيثيل-٥(S)-٥- فينيل-٨-N-(R)-?
- [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع
هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

١٠. ٣، ٥- مقابل-١، ١- ثاني أوكسو-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٥- فينيل-٧- برومو-٨-
N-(R)-? - [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣،
٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

١٥. ٣، ٥- مقابل-١، ١- ثاني أوكسو-٣(S)-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٤- هيدروكسي-
٥(S)-٥- فينيل-٧- برومو-٨-N-(R)-? - [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل]
بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

٣، ٥- مقابل-١، ١- ثاني أوكسو-٣(R)-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٤- هيدروكسي-
٥(R)-٥- فينيل-٧- برومو-٨-N-(R)-? - [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل]
بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

٢٠. ٣، ٥- مقابل-١، ١- ثاني أوكسو-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-
N-(R)-? - [N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل {كربامويل ميثوكسي}- (٢، ٣،
٤، ٥- رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين؛

٣، ٥-مقابل- ١، ١- ثاني أوكسو-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-٨-
 $(N)-\{-(R)-?\}-[N-(٢-كبريتو إيثيل) كربامويل]-٤-هيدروكسي بيتريل\}$ كربامويل
 ميثوكسي-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين ملح الأمونيا؛

١، ١- ثاني أوكسو-٣-(S)-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٥-(S)-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-
 ٥ ٨- $(N)-\{-(R)-?\}-[N-(٢-كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل\}$ كربامويل ميثوكسي-(٢، ٣،
 ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين ملح ثاني إيثيل الأمين؛ و

١، ١- ثاني أوكسو-٣-(R)-٣- إيثيل-٣- بيوتيل-٥-(R)-٥- فينيل-٧- ميثيل ثيو-
 ٨- $(N)-\{-(R)-?\}-[N-(٢-كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل\}$ كربامويل ميثوكسي-(٢، ٣،
 ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٤- بيتروثيازيبين ملح ثاني إيثيل الأمين؛

١٠. أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاب منها، أو تذاب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
 منها.

ويتم اختيار مشط IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من
 أي من الأمثلة ١- ٤ من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٨٣٠، أو ملح منه مقبول
 صيدلياً، أو تذاب منه، أو تذاب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات
 ١٥ الأمثلة ١- ٤ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ٨ من براءة الاختراع
 الدولية ٠٣/٠٢٢٨٣٠ أيضاً بالإشارة. ويتم اختيار مشط IBAT خاص مختار من براءة
 الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٨٣٠ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي
 واحدة من:

١، ١- ثاني أوكسو-٣- بيوتيل-٣- إيثيل-٤- هيدروكسي-٥- فينيل-٧-(N)-
 ٢٠ $\{-(R)-?\}-[N-(٢-كربوكسي ميثيل) كربامويل] بيتريل\}$ كربامويل ميثيل ثيو-(٢، ٣، ٤،
 ٥-رابع هيدرو بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣- بيوتيل-٣- إيثيل-٤- هيدروكسي-٥- فينيل -٧-(N)-
{(R)-?}-[N-(٢- كبريتو إيثيل) كربامويل]-٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل ميثيل
ثيو}-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو بيتروثيازيبين ملح الأمونيا؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣- بيوتيل-٣- إيثيل-٤- هيدروكسي-٥- فينيل -٧-(N)-?
٥ (كربوكسي)-٢- فلورو بيتريل [بيتريل { كربامويل ميثيل ثيو}-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو
بيتروثيازيبين؛ و

١، ١- ثاني أوكسو -٣- بيوتيل-٣- إيثيل-٤- هيدروكسي-٥- فينيل -٧-(N)-?
(كربوكسي)-١- (ثاين-٢- يل) ميثيل [بيتريل { كربامويل ميثيل ثيو}-٢، ٣، ٤، ٥-
رابع هيدرو بيتروثيازيبين؛

١٠ أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
منها.

ويتم اختيار ميثبط IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من
أي من الأمثلة ١- ٣٩ من براءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٢٨٦، أو ملح منه مقبول
صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات
١٥ الأمثلة ١- ٣٩ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ١٠ من براءة الاختراع
الدولية ٠٣/٠٢٢٨٨٦ أيضاً بالإشارة. ويتم اختيار ميثبط IBAT خاص مختار من براءة
الاختراع الدولية ٠٣/٠٢٢٢٨٦ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي
واحدة من:

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{(R)-?}-
٢٠ [N-(R)-١- (كربوكسي)-٢- ميثيل ثيو إيثيل) كربامويل]-٤- هيدروكسي بيتريل {
كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو -١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(S)-1-كربوكسي-2-(R)-هيدروكسي برويل] كربامويل-4-$ هيدروكسي
 بيترييل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 ٥ $[N-(S)-1-كربوكسي-2-ميثيل برويل] كربامويل-4-$ هيدروكسي بيترييل {
 كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(S)-1-كربوكسي بيوتيل] كربامويل-4-$ هيدروكسي بيترييل { كربامويل
 ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١٠ ١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(S)-1-كربوكسي برويل] كربامويل$ بيترييل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤،
 ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١٥ ١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(S)-1-كربوكسي إيثيل] كربامويل$ بيترييل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤،
 ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(S)-1-كربوكسي -2-(R)-هيدروكسي برويل] كربامويل$ بيترييل { كربامويل
 ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

٢٠ ١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-\}$ -؟-
 $[N-(2-كبريتو إيثيل) كربامويل]-4-$ هيدروكسي بيترييل { كربامويل ميثوكسي)-٢،
 ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
[$N-(S)-1$ - كربوكسي إيثيل] كربامويل]-٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل
ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
[$N-(R)-1$ - كربوكسي-٢- ميثيل ثيو إيثيل] كربامويل] بيتريل { كربامويل
ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
[$N-(S)-1$ - $N-(S)-2$ - هيدروكسي-١- كربوكسي إيثيل] كربامويل] برويل {
كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥-
١٠ بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
[$N-(S)-1$ - كربوكسي-٢- ميثيل برويل] كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-
٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
[$N-(S)-1$ - كربوكسي برويل] كربامويل]-٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل
ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛ و

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{-(R)-N\}-$ -
كربوكسي-٤- هيدروكسي بيتريل] كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو-
١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

٢٠ أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
منها.

ويتم اختيار مثبت IBAT خاص لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي من الأمثلة ١- ٣٩ من براءة الاختراع الدولية ٠٩١٢٣٢/٠٣، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، وتدمج مركبات الأمثلة ١- ٧ بهذا الصدد بالإحالة. كما تدمج عناصر الحماية ١- ١٠ من براءة الاختراع الدولية ٠٩١٢٣٢/٠٣ أيضاً بالإشارة. ويتم اختيار مثبت IBAT خاص مختار من براءة الاختراع الدولية ٠٩١٢٣٢/٠٣ لاستعماله بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي واحدة من:

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N\}-(R)-?$ - $[N-(S)-٢-(R)-٣-(R)-٤-(R)-٥-(R)-٢، ٣، ٤، ٥، ٦-خامس هيدروكسي هيكسيل]$ ١٠. كربامويل [بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٢، ٥-بيثروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N\}-(R)-?$ - $[N-(S)-٢-(R)-٣-(R)-٤-(R)-٥-(R)-٢، ٣، ٤، ٥، ٦-خامس هيدروكسي هيكسيل]$ ١٥. كربامويل [٤-هيدروكسي بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٢، ٥-بيثروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N\}-(R/S)-?$ - $\{N-(S)-١-(R)-٢-(S)-١-هيدروكسي-١-(٣، ٤-ثاني هيدروكسي فينيل]$ بروب-٢-يل [كربامويل]-٤-هيدروكسي بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٢، ٥-بيثروثيازيبين؛

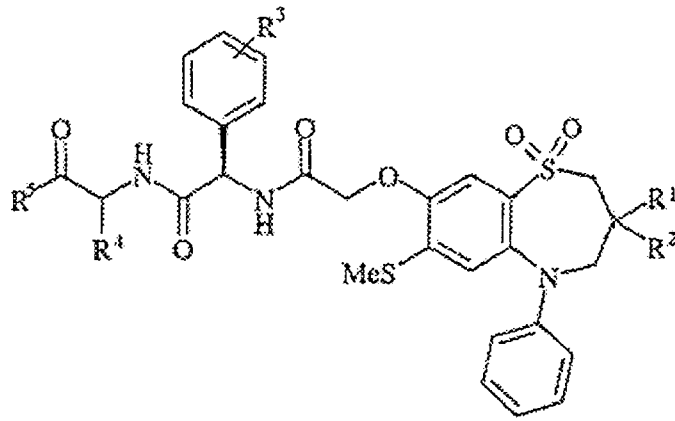
١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N\}-(R)-?$ - $\{N-(S)-٢-(R)-١-(S)-١-هيدروكسي-١-(٣، ٤-ثاني هيدروكسي فينيل]$ كربامويل [بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو-١، ٢، ٥-بيثروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- [N-(R)-?]-
 {N-(٢- (٣، ٤، ٥- ثالث هيدروكسي فينيل) إيثيل) كربامويل} بيتريل) كربامويل
 ميثوكسي]-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛ و

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- [N-(R)-?]-
 [N-(٢- (٣- (R)-٤- (S)-٥- (R)-٣- رابع هيدروكسي رابع هيدروبييران-٢- يل ميثيل) كربامويل] بيتريل {كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو- ١، ٢، ٥- بيتروثيازيبين؛

أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاب منها، أو تذاب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
 منها.

١٠. وللمركبات المناسبة الإضافية التي تمتلك نشاط IBAT المثبط المستعملة بالاتحاد مع
 مركبات الاختراع الراهن التركيب التالي بالصيغة (I):



(I)

حيث:

R^1 و R^2 مختارتان بشكل مستقل من C_{1-4} ألكيل؛

R^3 هي هيدروجين أو هالو؛ ١٥

R^4 هي C_{1-4} ألكيل يحمل بديلاً اختيارياً من هيدروكسي، و ميثوكسي، و ميثيل
(O)S؛ حيث أ هي ٠ - ٢

R^5 هي هيدروكسي أو $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$

R^6 هي مختارة من هيدروجين و C_{1-3} ألكيل يحمل بديلاً اختيارياً من هيدروكسي، و
ميثوكسي، و ميثيل (O)S؛ حيث أ هي ٠ - ٢

أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
منها؛

بشرط أنه عندما تكون R^1 و R^2 كلاهما بيوتيل، وتكون R^5 هيدروكسي وتكون R^4 هي
ميثيل ثيو ميثيل، أو ميثيل كبريتينيل ميثيل، أو ميثيل ثيو ميثيل، أو هيدروكسي ميثيل، أو
ميثوكسي ميثيل؛ فإن R^3 ليست هيدروجين؛ وبشرط أنه عندما تكون R^1 و R^2 كلاهما
بيوتيل، وتكون R^5 هي $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$ وتكون R^6 هي هيدروكسي ميثيل وتكون
 R^4 هيدروكسي ميثيل؛ فإن R^3 ليست هيدروجين.

ويمكن اختيار مثبطات IBAT مناسبة تمتلك التركيب السابق لاستعمالها بالاتحاد مع
مركبات الاختراع الراهن من أي واحدة من:

١٥ ١، ١ - ثاني أوكسو - ٣، ٣ - ثاني بيوتيل - ٥ - فينيل - ٧ - ميثيل ثيو - ٨ - (R) - ؟ -
[N' - (S) - ١ - كربوكسي إيثيل] كربامويل [بيتريل] {كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤،
٥ - رابع هيدرو - ١، ٥ - بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو - ٣، ٣ - ثاني بيوتيل - ٥ - فينيل - ٧ - ميثيل ثيو - ٨ - (R) - ؟ -
[N' - (S) - ١ - كربوكسي برويل] كربامويل [بيتريل] {كربامويل ميثوكسي} - ٢، ٣، ٤،
٥ - رابع هيدرو - ١، ٥ - بيتروثيازيبين؛ ٢٠

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي بيوتيل] كربامويل [بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-٢، ٣، ٤،
 ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٢-ميثيل برويل] كربامويل [بيتريل {كربامويل ميثوكسي}-
 ٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٢-ميثيل بيوتيل] كربامويل [بيتريل {كربامويل
 ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٣-ميثيل بيوتيل] كربامويل [بيتريل {كربامويل
 ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٢-هيدروكسي برويل] كربامويل [بيتريل {كربامويل
 ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٢-ميسيل إيثيل] كربامويل [بيتريل {كربامويل
 ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- (R)-{ -? -
 [N'-(S)-١-كربوكسي -٣-ميثيل كبريتونيل برويل] كربامويل [بيتريل {كربامويل
 ميثوكسي}-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٣- ميسيل برويل] كربامويل$ بـتريل { كربامويل
 ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل { كربامويل
 ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي برويل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل { كربامويل
 ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي بيوتيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل { كربامويل
 ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميثيل برويل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميثيل بيوتيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-(N)-{R}-؟-
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٣- ميثيل بيوتيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بـتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-(٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- هيدروكسي إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي
 بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- هيدروكسي برويل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي
 بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميثيل ثيو إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بيتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميثيل كبريتينيل إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي
 بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميسيل إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بيتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٢- ميثوكسي إيثيل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بيتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١ - ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨- $\{N-(R)-?\}$ -
 $[N'-(S)-١-كربوكسي -٣- ميثيل ثيو برويل] كربامويل$ -٤- هيدروكسي بيتريل {
 كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-N)-{R}-? -
[N'-(S)-١-كربوكسي -٣- ميثيل كبريتونيل برويل) كربامويل] -٤- هيدروكسي
بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-N)-{R}-? -
[N'-(S)-١-كربوكسي -٣- ميسيل برويل) كربامويل] -٤- هيدروكسي بيتريل {
كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

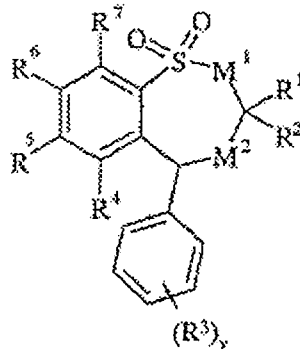
١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-N)-{R}-? -
[N'-(S)-١-كربوكسي برويل) كربامويل] -٤- هيدروكسي بيتريل { كربامويل
ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛ أو

١، ١- ثاني أوكسو -٣، ٣- ثاني بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-٨-N)-{R}-? -
[N'-(S)-١-كربوكسي إيثيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤،
٥-رابع هيدرو- ١، ٥- بيتروثيازيبين؛

أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
منها.

١٥ ومن مثبطات IBAT المناسبة الإضافية المستعملة بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن

هي تلك التي لها التركيب التالي بالصيغة (I ب):



(I ب)

حيث:

M^1 هي $-CH_2-$ أو $-NR^{21}-$ ؛

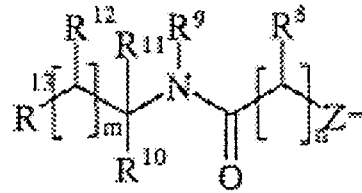
M^2 هي $-CR_{22}R_{23}-$ أو $-NR_{24}-$ ؛ شريطة أنه إذا كانت M^1 هي $-NR^{21}-$ ، فإن M^2 هي $-CR_{22}R_{23}-$

٥ يتم اختيار واحدة من R^1 و R^2 من هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل أو C_{2-6} ألكينيل ويتم اختيار الباقي من C_{1-6} ألكيل أو C_{2-6} ألكينيل؛

ويتم اختيار R^3 من هالو، وسيانو، وهيدروكسي، وأمينو، وكربامويل، وميركاتو، وكبريتامويل، و C_{1-6} ألكيل، و C_{2-6} ألكينيل، و C_{2-6} ألكاينيل، و C_{1-6} ألكوكسي، و C_{1-6} ألكانويلوكسي، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) أمينو، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) أمينو، و C_{1-6} ألكانويل أمينو، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) كربامويل، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) أمينو، و C_{1-6} ألكيل $(O)S$ ؛ حيث أ هي ٠ - ٢، و C_{1-6} ألكوكسي كربونيل، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) كبريتامويل، و $N-(C_{1-6}$ ألكيل) كبريتامويل؛

v هي ٠ - ٥؛

واحدة من R^5 و R^6 هي مجموعة بالصيغة (أ I ب):



(أ I ب)

١٥

يتم اختيار R^4 و R^7 و الأخرى من R^5 و R^6 بشكل مستقل من هيدروجين، أو هالو، أو نيترو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو أمينو، أو كربوكسي، أو كربامويل، أو ميركاتو، أو كبريتامويل، أو C_{1-4} ألكيل، أو C_{2-4} ألكينيل، أو C_{2-4} ألكاينيل، أو C_{1-4} ألكوكسي، أو C_{1-4}

ألكانويلوكسي، أو $(C_{1-4})-N$ ألكيل) أمينو، أو N ، $(C_{1-4})-N$ ألكيل) أمينو، أو C_{1-4} ألكانويل أمينو، أو $(C_{1-4})-N$ ألكيل) كربامويل، أو N ، $(C_{1-4})-N$ ألكيل) كربامويل، أو C_1 ألكيل $(O)S$ ؛ حيث a هي $0 - 2$ ، أو C_{1-4} ألكوكسي كربونيل، أو $(C_{1-4})-N$ ألكيل) كربيتامويل، أو N ، $(C_{1-4})-N$ ألكيل) كربيتامويل؛ حيث يمكن أن تحمل R^4 و R^7 و الأخرى من R^5 و R^6 بديلاً اختيارياً على كربون بواسطة واحدة أو أكثر من R^{25} ؛

Z هي $-O-$ ، أو $-N(R^a)-$ ، أو $-S(O)_b-$ ، أو $-CH(R^a)-$ ؛ حيث R^a هي هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل و b هي $0 - 2$ ؛

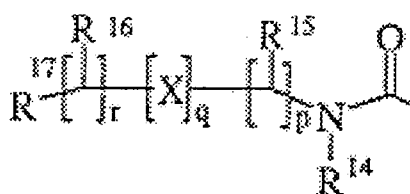
R^8 هي هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل أو كربو حلقي أو حلقي غير متجانس؛ حيث يمكن أن تحمل R^8 بديلاً اختيارياً على كربون بواسطة بديل أو أكثر يتم اختيارها من R^{26} ؛ وحيث إذا احتوى الحلقي غير المتجانس مجموعة $-NH-$ ، فإن ذلك النيتروجين قد يحمل بديلاً اختيارياً بواسطة أي مجموعة من R^{27} ؛

R^9 هي هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل؛

R^{10} و R^{11} هما مختارتان بشكل مستقل من هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل، أو كربو حلقي أو حلقي غير متجانس؛ أو أن R^{10} و R^{11} تُشكّل معاً C_{2-6} ألكيلين؛ حيث قد تحمل R^{10} و R^{11} أو R^{10} و R^{11} معاً بديلاً اختيارياً بشكل مستقل على الكربون بواسطة بديل أو أكثر يتم اختياره من R^{29} ؛

R^{12} هي هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل أو كربو حلقي أو حلقي غير متجانس؛ حيث يمكن أن تحمل R^{12} بديلاً اختيارياً على كربون بواسطة بديل أو أكثر يتم اختيارها من R^{30} ؛ وحيث إذا احتوى الحلقي غير المتجانس مجموعة $-NH-$ ، فإن ذلك النيتروجين قد يحمل بديلاً اختيارياً بواسطة أي مجموعة من R^{31} ؛

R^{13} هي هيدروجين، أو هالو، أو نيترو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو أمينو، أو كربامويل، أو ميركابتو، أو كربيتامويل، أو هيدروكسي أمينو كربونيل، أو C_{1-10} ألكيل، أو

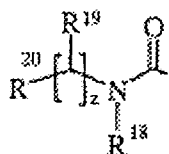
[illegible]

(ب I ب)

۱۵ حیث:

X هي $-N(R^{38})-$ ، أو $-N(R^{38})C(O)-$ ، أو $-O-$ ، أو $(O)S$ ؛ حيث أهي ٠ - ٢؛ أو R^{38} هي هيدروجين أو C_{1-4} ألكيل؛

R^{14} هي هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل؛



(ب I ج)

حيث:

R^{18} هي مختارة من هيدروجين، أو C_{1-4} ألكيل؛

R^{19} هي مختارة من هيدروجين، أو هالو، أو نيترو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو

• أمينو، أو كربامويل، أو ميركابتو، أو كبريتامويل، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{2-6} ألكينيل، أو C_{2-6}

الكاينيل، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو C_{1-6} ألكانويل، أو C_{1-6} ألكانويلوكسي، أو C_{1-6} -N

الـ(ألكيل) أمينو، أو N، -N (C₁₋₆ ألكيل) ٢ أمينو، أو C₁₋₆ ألكانويل أمينو، أو -N (C₁₋₆ ألكيل)

كربامويل، أو N، (C₁₋₆ ألكيل) ألكيل (O)S حيث أ هي ٠ - ٢، أو

C₁₆ ألكوكسي كربونيل، أو N-(C₁₆ ألكيل) كبريتامويل، أو N، (C₁₆-ألكيل)₂

١٠. كبريتامويل ، أو كربو حلقى، أو مجموعة حلقية غير متجانسة؛ حيث قد تحمل R^{19} بديلاً

اختيارياً بشكل مستقل على الكربون بواسطة بديل أو أكثر يتم اختياره من R^{51} ؛ وحيث إذا

احتوى الحلقي غير المتجانس مجموعة -NH-، فإن ذلك النيتروجين قد يحمل بدلاً اختياريًا

بواسطة أى مجموعة من R^{52} ؛

R^{20} هي مختارة من هالو، أو نيترو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو أمينو، أو

١٥ کرہامویل، او میرکابتو، او کبریتامویل، او ہیدروکسی آمینو کربونیل، او C_{1-10} الکیل، او

C₂₋₁₀ ألكينيل، أو C₂₋₁₀ ألكاينيل، أو C₁₋₁₀ ألكوكسي، أو C₁₋₁₀ ألكوكسي كربونيل، أو C₁₋₁₀

ألكانويل، أو C₁₋₁₀ ألكانويلوكسي، أو N-(C₁₋₁₀ ألكيل) أمينو، أو N، -N-(C₁₋₁₀ ألكيل) ٢

أمينو، أو N، NN، -C₁₀ (ألكيل) ٣ أمونيو، أو C₁₀ ألكانويل أمينو، أو -N (C₁₀-ألكيل)

كربامويل، أو N، N-(C₁₋₁₀ ألكيل) ٢ كربامويل، أو C₁₋₁₀ ألكيل S(O)؛ حيث أ هي ٠ - ٢،

٢٠. أو (C_{1-10}) -N (ألكيل) كبريتامويل، أو N، (C_{1-10}) -N (ألكيل) كبريتامويل، أو N، C_{1-}

C_{10} ألكيل) كبريتامويل أمينو، أو N ، (C_{1-10}) ألكيل) ٢ كبريتامويل أمينو، أو C_{1-10}

$_{10}$ ألكوكسي كربونيل أمينو، أو كربو حلقي، أو كربو حلقي C_{1-10} ألكيل، أو مجموعة حلقيّة غير متجانسة، أو حلقي غير متجانس C_{1-10} ألكيل، أو كربو حلقي - (C_{1-10}) ألكيلين) م - $R^{53}-(C_{1-10})$ ألكيلين) ر، أو حلقي غير متجانس - (C_{1-10}) ألكيلين) ز - $R^{54}-(C_{1-10})$ ألكيلين) ح -؛ حيث يمكن أن تحمل R^{20} بديلاً اختيارياً على كربون بواسطة بديل أو أكثر يتم اختيارها من R^{57} ؛ أو حيث إذا احتوى الحلقي غير المتجانس مجموعة -NH-، فإن ذلك النيتروجين قد يحمل بديلاً اختيارياً بواسطة أي مجموعة من R^{58} ؛

p هي ١ - ٣؛ حيث تكون قيم R^{15} متطابقة أو مختلفة؛

q هي ٠ - ١؛

r هي ٠ - ٣؛ حيث تكون قيم R^{16} متطابقة أو مختلفة؛

m هي ٠ - ٢؛ حيث تكون قيم R^{12} متطابقة أو مختلفة؛ ١٠

n هي ١ - ٢؛ حيث تكون قيم R^8 متطابقة أو مختلفة؛

z هي ٠ - ٣؛ حيث تكون قيم R^{19} متطابقة أو مختلفة؛

R^{21} هي مختارة من هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل؛

R^{22} و R^{23} هما مختارتان بشكل مستقل من هيدروجين، أو هيدروكسي، أو أمينو، أو ميركابتو، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو $N-(C_{1-6})$ ألكيل) أمينو، أو N، $N-(C_{1-6})$ ألكيل) ٢ أمينو، أو C_{1-6} ألكيل S(O)؛ حيث أ هي ٠ - ٢؛ ١٥

R^{24} هي مختارة من هيدروجين، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو C_{1-6} ألكانويلوكسي؛

R^{25} هي مختارة من هالو، أو نيترو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو أمينو، أو كربوكسي، أو كربامويل، أو ميركابتو، أو كبريتامويل، أو C_{1-4} ألكيل، أو C_{2-4} ألكينيل، أو C_{2-4} ألكاينيل، أو C_{1-4} ألكوكسي، أو C_{1-4} ألكانويل، أو C_{1-4} ألكانويلوكسي، أو $N-(C_{1-4})$ ٢٠

كربامويل، أو $(C_{1-6})-N$ ألكيل) كربامويل، أو N ، أو $(C_{1-6})-N$ ألكيل) كربامويل، أو بيتريل، أو فينايثيل، أو بيترويل، أو فينيل كبريتونيل أو فينيل؛

R^{32} ، و R^{33} ، و R^{43} ، و R^{44} ، و R^{53} ، و R^{54} ، و R^{59} ، و R^{60} هي مختارة بشكل مستقل من -
 O ، أو $-NR^{65}$ ، أو $(O)S-$ ، أو $-NR^{65}C(O)NR^{66}$ ، أو $-NR^{65}C(S)NR^{66}$ ، أو -
 $OC(O)N=C-$ ، أو $-NR^{65}C(O)-$ ، أو $-C(O)NR^{65}$ ؛ حيث R^{65} و R^{66} هما مختارتان بشكل
مستقل من هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل؛ كما أن س هي ٠ - ٢؛

R^{63} أو R^{67} هما مختارتان بشكل مستقل من هالو، أو سيانو، أو هيدروكسي، أو
كربامويل، أو يوريدو، أو أمينو، أو نيترو، أو ميركاتو، أو كبريتامويل، أو ثالث فلورو
ميثيل، أو ثالث فلورو ميثوكسي، أو ميثيل، أو إيثيل، أو ميثوكسي، أو إيثوكسي، أو فينيل،
أو أليل، أو إيثينيل، أو ميثوكسي كربونيل، أو فورميل، أو أسيتيل، أو فورماميدو، أو أسيتيل
أميدو، أو أسيتوكسي، أو ميثيل أمينو، أو ثاني ميثيل أمينو، أو N -ميثيل كربامويل، أو N ،
 N -ثاني ميثيل كربامويل، أو ميثيل ثيو، أو ميثيل كبريتينيل، أو ميسيل، أو N -ميثيل
كبريتامويل، أو N ، N -ثاني ميثيل كبريتامويل؛ و

هـ، و، ز، ح هي مختارة بشكل مستقل من ٠ - ٢؛

١٥ أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
منها.

ويتم اختيار مثبطات IBAT مناسبة إضافية والتي لها التركيب السابق لاستعماله
بالاتحاد مع مركبات الاختراع الراهن من أي واحدة من:

(+/-) - مقابل - ١، ١ - ثاني أوكسو - ٣ - إيثيل - ٣ - بيوتيل - ٥ - فينيل - ٧ - ميثيل ثيو -
٢٠ ٨ - N - $\{ (R) - ? - [N' - (S) - ٣ - (R) - ٤ - (R) - ٥ - (R) - ٢ - ٣ ، ٤ ، ٥ ، ٦ -$
خامس هيدروكسي هيكسيل) كربامويل] بيتريل { كربامويل ميثوكسي) - ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ -
رابع هيدرو - ١ ، ٤ - بيتروثيازيبين؛

(-/+)-مقابل-١، ١- ثاني أوكسو -٣- إيثيل -٣- بيوتيل -٥- فينيل -٧- ميثيل ثيو-
 ٨-N)-{-(R)-?}- [N'-٢-(S)-٣-(R)- -٤-(R)-٥-(R)-٢-(R)-٣، ٤، ٥، ٦-
 خامس هيدروكسي هيكسيل) كربامويل [بيتريل { كربامويل ميثوكسي)-٢، ٣، ٤، ٥-
 رابع هيدرو- ١، ٤- بيتروثيازيبين؛

٥ ١، ١- ثاني أوكسو -٣- إيثيل -٣- بيوتيل -٥- فينيل -٧- N)-{-(R)-?}- [N'-٢-(S)-
 ٣-(R)- -٤-(R)-٥-(R)-٢-(R)-٣، ٤، ٥، ٦- خامس هيدروكسي هيكسيل)
 كربامويل [٢- فلورو بيتريل { كربامويل ميثيل ثيو)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع هيدرو
 بيتروثيازيبين؛ أو

١، ١- ثاني أوكسو -٣- بيوتيل -٣- إيثيل -٥- فينيل -٧- N)-{-(R)-?}- [N'-٢-(S)-
 ١٠ ٣-(R)- -٤-(R)-٥-(R)-٢-(R)-٣، ٤، ٥، ٦- خامس هيدروكسي هيكسيل)
 كربامويل [١- (هيكسيل حلقي) ميثيل { كربامويل ميثيل ثيو)-٢، ٣، ٤، ٥- رابع
 هيدرو بيتروثيازيبين.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة (I أ) و (I ب) أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو
 تداوب منها، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها بواسطة العمليات المعروفة في
 ١٥ التقنية.

وفي وجهة خاصة للاختراع الراهن يكون مثبط IBAT أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو
 تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه هي مثبط IBAT أو ملح منه
 مقبول صيدلياً.

وبناء عليه فإنه في ميزة إضافية للاختراع قد تم تقديم توليفة من مركب الصيغة (I) أو
 ٢٠ ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه مع
 مثبط IBAT أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو
 عقار أولي منه.

وبناء على فني ميزة إضافية للاختراع الراهن قد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار- كالإنسان- والتي تكون بحاجة لمثل هذه المعالجة التي تتضمن التصريف للحيوانات المذكورة كمية فعالة من مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل مع كمية فعالة من مثبط IBAT أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع قد تم توفير تركيب صيدلي والذي يشتمل على مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومثبط IBAT أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاتحاد مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عُدّة تتضمن مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومثبط IBAT، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم تقديم عُدّة تتضمن:

١٥ - ١ - مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في هيئة وحدة جرعة أولى؛

٢ - ٢ - مثبط IBAT، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣ - ٣ - وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

٢٠ وفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عُدّة تتضمن:

١- مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً؛ في هيئة وحدة جرعة أولى؛

٢- مثبط IBAT، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣- وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه ومثبط IBAT، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّف للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار - كالإنسان.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن، فقد تم تزويد توليفة معالجة تتضمن تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً، مع تصريف كمية فعالة من مثبط IBAT، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل وبشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً في الحيوانات ذوات الدم الحار - كالإنسان - والتي تحتاج لمثل هذه المعاملة العلاجية.

ووفقاً لوجهة أخرى للاختراع الراهن، فإنه يمكن تصريف مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بالاتحاد مع شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيّ منها، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها. وتعرف شادّة مناسبة من PPAR ألفا و غاما أو أيّ منها، أو أملاح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوبات منها، أو تذاوبات من مثل

هذه الأملاح، أو عقاقير أولية منها بصورة جيدة في التقنية. وتشتمل هذه على المركبات الموصوفة في براءة الاختراع الدولية ١/١٢١٨٧، وبراءة الاختراع الدولية ١/١٢٦١٢، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٦٢٨٧٠، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٦٢٨٧٢، وبراءة الاختراع الدولية ٩٩/٦٢٨٧١، وبراءة الاختراع الدولية ٩٨/٥٧٩٤١، وبراءة الاختراع الدولية ٠٤/٤٠١٧٠، وبراءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٥١٨٢١، وبراءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٥١٨٢٢، وبراءة الاختراع الدولية ٠٣/٠٥١٨٢١، و PCT/BG٠٣/٠٢٥٨٤، و PCT/GB٠٣/٠٢٥٩١، و PCT/GB٠٣/٠٢٥٩٨، و J Med Chem، سنة ١٩٩٦، ٣٩، ٦٦٥، Expert Opinion on Therapeutic Patents، ١٠ (٥)، ٦٢٣-٦٣٤ (و على وجه التحديد المركبات الموصوفة في طلبات براءات الاختراع المدرجة في صفحة ٦٣٤) و J Med Chem، سنة ٢٠٠٠، ٤٣، ٥٢٧ والتي تُدمج جميعها بهذا الصدد بالإحالة. وبالتحديد فإن شادّة PPAR ألفا و غاما أو أي منهما تُشير إلى WY-١٤٦٤٣، وكلوفيرات، وفينوقيرات، وبيترفيرات، و GW٩٥٧٨، وتروغليتازون، وبيوغليتازون، وروزيجليتازون، وإغليتازون، وبروغليتازون، وراغاغليتازار/ NN٦٢٢، و BMS ٢٩٨٥٨٥، و BRL-٤٩٦٣٤، و ٢٩٧- KPP، و JTT-٥٠١، و SB ٢١٣٠٦٨، و GW ١٩٢٩، و GW ٧٨٤٥، و GW ٠٢٠٧، و GW ٢٤٣٣، و L-١٦٥٠٤١، و L-٧٩٦٤٤٩، و GW ٢٤٣٣، و على وجه التحديد فإن شادّة PPAR ألفا و غاما أو أي منهما تُشير إلى (S)-٢- إيثوكسي-٣- [٤- (٢)- ٤- ميثان كبريتونيلوكسي فينيل] إيثوكسي فينيل حمض البروبانويك و أملاح منها مقبولة صيدلياً.

وبناء عليه فإنه في ميزة إضافية للاختراع قد تم تقديم توليفة من مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه مع شادّة PPAR ألفا و غاما أو أي منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها.

وبناء على فني ميزة إضافية للاختراع الراض قد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مُحفّض للكوليسترول في الحيوانات ذات الدم الحار- كالإنسان- والتي تكون بحاجة لمثل هذه المعالجة التي تتضمن التصريف للحيوانات المذكورة كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه

مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل مع كمية فعالة من شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيٍّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع قد تم توفير تركيب صيدلي والذي يشتمل على
٥ مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، و شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيٍّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها، بالاتحاد مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عدّة تتضمن مركب الصيغة (I)،
١٠ أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، و شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيٍّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها. ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم تقديم عدّة تتضمن:

١ - مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في هيئة وحدة جرعة أولى؛
١٥

٢ - شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيٍّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣ - وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن فقد تم توفير عدّة تتضمن:

٢٠ ١ - مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً؛ في هيئة وحدة جرعة أولى؛

٢- شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها؛ في هيئة وحدة جرعة ثانية؛ و

٣- وسيلة وعاء لاحتواء هيئات الجرعات الأولى والثانية المذكورة.

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه و شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّف للكلولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار - كالإنسان.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن، فقد تم تزويد استخدام توليفة معالجة تتضمن ١٠ تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً، مع تصريف كمية فعالة من شادّة PPAR ألفا و غاما أو أيّ منهما، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل وبشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً في ١٥ الحيوانات ذوات الدم الحار - كالإنسان - والتي تحتاج لمثل هذه المعاملة العلاجية.

وفي وجهة أخرى للاختراع، فإنه يمكن تصريف مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بالاتحاد مع مشتقة من حمض النيكوتينيك، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها. كما هو مستعمل هنا فإن " مشتقة من حمض النيكوتينيك " تعني مركبات محتوية على تركيب بيريدين-٣- كربوكسيلات أو تركيب بيرازين-٢- كربوكسيلات. وتتألف أمثلة على مشتقات حمض النيكوتينيك من حمض النيكوتينيك، والنيكويرترول، والنيكوفورانونز، ونياسبان NIASPAN® والأسبييموكس.

وبناء عليه فإنه في ميزة إضافية للاختراع قد تم تقديم توليفة من مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه مع مشتقة من حمض النيكوتينيك، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها.

٥ وبناء عليه ففي ميزة إضافية للاختراع الراهن قد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار- كالإنسان- والتي تكون بحاجة لمثل هذه المعالجة التي تتضمن التصريف للحيوانات المذكورة كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل مع كمية فعالة من مشتقة من حمض النيكوتينيك، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها. ١٠

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع قد تم توفير تركيب صيدلي والذي يشتمل على مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومشتقة من حمض النيكوتينيك، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها، بالاتحاد مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً. ١٥

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه ومشتقة من حمض النيكوتينيك، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّف للكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار - كالإنسان. ٢٠

وفي وجهة أخرى للاختراع، فإنه يمكن تصريف مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بالاتحاد مع مُنحّي لأيونات حمض الصفراء، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من

مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه. وتشتمل مُنحَيَّات أيونات مناسبة لحمض الصفراء على هيدروكلوريد الكوليستيرامين و الكوليستيبيول والكوسيفيلام.

وبناء عليه فإنه في ميزة إضافية للاختراع قد تم تقديم توليفة من مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه مع مُنحَيَّات لأيونات حمض الصفراء، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه.

وبناء عليه ففي ميزة إضافية للاختراع الراهن قد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار - كالإنسان - والتي تكون بحاجة لمثل هذه المعالجة التي تتضمن التصريف للحيوانات المذكورة كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل مع كمية فعالة من مُنحَيَّات لأيونات حمض الصفراء، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع قد تم توفير تركيب صيدلي والذي يشتمل على مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، و مُنحَيَّات لأيونات حمض الصفراء، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاتحاد مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً.

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه و مُنحَيَّات لأيونات حمض الصفراء، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار - كالإنسان.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع الراهن، فقد تم تزويد استخدام توليفة معالجة تتضمن
تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو
تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخفّف أو ناقل مقبول
صيدلياً، بشكل متزامن أو متعاقب أو منفصل مع واحدة أو أكثر من العوامل التالية المختارة
من المجموعة X:

٥

- مركب مضاد لفرط التوتر (على سبيل المثال ألثيازيد، وبيتريثازيد، وكابتوبريل،
وكارفيديلول، وكلوروثيازيد الصوديوم، وهيدروكلوريد الكلودينين، وثيازيد حلقي،
وهيدروكلوريد الديلابريل، وهيدروكلوريد الديليفالول، وميسيلات الدوكسازوسين،
وفوسينوبريل الصوديوم، هيدروكلوريد الغوانفاسين، وميثيدوبا، وسكسينات الميتوبرولول،
وهيدروكلوريد المويكسيبريل، وميليات الموناتيبيل، وهيدروكلوريد البلانسيرين،
وهيدروكلوريد الفينو كسي يتريمين، وهيدروكلوريد البرازوسين، وبريميدولول،
وهيدروكلوريد الكوينابريل، وكوينابريلات، وراميبريل، وهيدروكلوريد التيرازوسين،
وكانديسارتان، وسيليكسيتيل الكانداسارتان، وتلميسارتان، ويسيلات الأملوديين،
وميليات الأملوديين وهيدروكلوريد البيفاتولول)؛

١٠

- مثبط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين (موثّر وعائي) (على سبيل المثال ألاسبيريل، وألاتريوبريل،
وألتوبريل الكالسيوم، وأنكوفينين، وبنازابريل، وهيدروكلوريد البنازابريل، وبنازابريلات،
وبيتروكابتوبريل، وكابتوبريل، وكابتوبريل - سيستين، وكابتوبريل - غلوتاثيونون،
وكيرانابريل، وكيرانوبريل، وكيرونابريل، وكيلازابريل، وكيلازابريلات، وديلابريل،
وديلابريل - ثنائي الحمض، وإنالابريل، وإنالابريلات، وإنابريل، وإبيكابتوبريل،
فوروكسيميثين، وفوسفينووبريل، وفوسينوبريل، وفوسينوبريل الصوديوم، وفوساينوبريل،
وفوساينوبريل الصوديوم، وفوساينوبريلات، وحمض الفوساينوبريليك، وجليسوبريل،
وهيمورفين-٤، وإيدرابريل، وإميدابريل، وإندولابريل، وإندولابريلات، ولييترابريل،
وليسينوبريل، وليسيومين أ، وليسيومين ب، وميكسانبريل، ومويكسيبريل، ومويكسيبريلات،
وموفيلتيريل، وميوراسين أ، وميوراسين ب، وميوراسين ج، وبينتوبريل، وبيريندوبريل،

١٥

٢٠

وبيريندوبريلات، وبيفالوبريل، وبيفوبريل، وكوينسابريل، وهيدروكلوريد الكوينسابريل، وكوينابريلات، ورامبيريل، ورامبيريلات، وسبيرايريل، وهيدروكلوريد السبيرايريل، وسبيرايريلات، وسبيروبريل، وهيدروكلوريد السبيروبريل، وتيموكابريل، وهيدروكلوريد التيموكابريل، وتيبروتيد، وتراندولابريل، وتراندوبريلات، ويوتيسابريل، وزايسبيريلات، وزوفينوبريل، وزوفينوبريلات)؛

- مضاد مستقبل أنجيوتنسين (موثر وعائي) (على سبيل المثال كانديسارتان، وسيليكستيل، ولوسارتان، وفالسارتان، وإريسارتان، وتاسوسارتان، وتيلميسارتان، وإبروسارتان)؛

- ساد أندرينرجيك (على سبيل المثال توسيلات البرتيلوم، أو ميسيلات ثاني هيدرو إرجوتامين سو، أو ميسيلات فينتول أمين، أو طرطرات سوليبيتين، أو هيدروكلوريد الزوليرتين، أو كارديفيلول، أو هيدروكلوريد اللايتالول)؛ أو ساد أندرينرجيك ألفا (على سبيل المثال هيدروكلوريد الفينسبيريد، أو هيدروكلوريد اللايتول، أو بروروكسان، أو هيدروكلوريد الألفيوزوسين)؛ أو ساد أندرينرجيك بيتا (على سبيل المثال أسيبوتولول، هيدروكلوريد الأسيبوتولول، أو هيدروكلوريد الألبرينولول، أو أتينولول، أو هيدروكلوريد البيونولول، أو هيدروكلوريد الكارتيلول، أو هيدروكلوريد السيلبرولول، أو هيدروكلوريد السيتامولول، أو هيدروكلوريد السيكلوبرولول، أو هيدروكلوريد الديكسبروبانولول، أو هيدروكلوريد ثاني أسيتولول، أو هيدروكلوريد ثاني ليفالول، أو هيدروكلوريد الإسمولول، أو هيدروكلوريد الإكسابرولول، أو كبريتات الفليستولول، أو هيدروكلوريد اللايتالول، أو هيدروكلوريد الليفوبيتاكسولول، أو هيدروكلوريد الليفوبيونولول، أو هيدروكلوريد الميتالول، أو ميتوبرولول، أو طرطرات الميتوبرولول، أو نادولول، أو كبريتات الباملتولول، أو كبريتات البينيوتولول، أو براكولول، أو هيدروكلوريد البروبانولول، أو هيدروكلوريد السوتالول، أو تيمالول، أو ميليات التيمالول، أو هيدروكلوريد التيرينولول، أو تولامولول، أو بيسوبرولول، أو فيومارات البيسوبرولول أو نيبفولول)؛ أو ساد مختلط من أندرينرجيك ألفا/بيتا؛

محاك لأندينيرجيك (على سبيل المثال منتج توليفة من كلورو ثيازيد وميثيل دوبا، ومنتج توليفة من هيدرو كلورو ثيازيد الميثيدوبا وميثيل دوبا، وهيدرو كلوريد الكلونيدين، و كلونيدين، ومنتج توليفة من كلورثاليدون وهيدرو كلوريد الكلونيدين وهيدرو كلوريد الغوانفاسين)؛

٥ - ساد قناة، على سبيل المثال ساد قناة الكالسيوم (على سبيل المثال ماليات الكلينتيمازيم، ويسيلات الأملوديبين، وإيزراديبين، ونيموديبين، وفيلوديبين، ونيلفاديبين، ونيفاديبين، وهيدرو كلوريد التيلوديبين، وهيدرو كلوريد ديلتيمازيم، وبيلفوسدليل، وهيدرو كلوريد فيراباميل وفوستيديل)؛

١٠ ثاني يورتيك (على سبيل المثال منتج توليفة من هيدرو كلورو ثيازيد وسبيرونول أسيتون ومنتج توليفة من هيدرو كلورو ثيازيد وثالث أمترين)؛

١٥ مضاد للعوامل الخناقية (على سبيل المثال بيسيلات الأملوديبين، أو ميليات الأملوديبين، أو هيدرو كلوريد البيتاكسولول، أو هيدرو كلوريد البيفانتولول، أو هيدرو كلوريد البيوتوبروزين، أو كارفيديلول، أو ميليات السينيبازيت، أو سكسينات الميتوبرولول، أو مولسيدومين، أو ميليات الموناتيبيل، أو بيريدولول، أو هيدرو كلوريد الرانولازين، أو توسيفين أو هيدرو كلوريد الفيراباميل)؛

٢٠ مُمدّد أوعية على سبيل المثال مُمدّد الأوعية الإكليلية (على سبيل المثال فوستيديل، وهيدرو كلوريد الأزاكلوريزين، وهيدرو كلوريد الكرومونا، و كلونيترات، وهيدرو كلوريد الديلتازيم، وديبيريدامول، ودروبرينيلامين، ورابع نيترات الإريثريتيل، و دينيترات الأيزو سوربيد، ونيترات الأيزو سوربيد الأحادية، وليدوفلازين، وهيدرو كلوريد الميوفلازين، وميكسيدين، ومولسيدومين، ونيكوراندليل، ونيفيديبين، و نيسولديبين، و نيترو غليسيرين، وهيدرو كلوريد الأوكسبرينولول، بينترينيتول، وميليات البريهيكسيلين، وبرينيل أمين، ونيترات البرينيل، ونيترات البروباتيل، وهيدرو كلوريد التيروديلين، وتولامولول، وفيراباميل)؛

مضادات للمواد المخثرة (يتم اختيارها من أرغاثروبان، وبيفاليرودين، ودالتيارين الصوديوم، وديسيرودين، وديكومارول، وليابولات الصوديوم، وميسيلات النافاموستات، وفينبروكومون، وتيتزابارين الصوديوم، ووارفارين الصوديوم)؛

عوامل مضادة للتجلط (على سبيل المثال هيدروكلوريد الأنأغريليد، وبيفاليرودين، وسيلوستازول، ودالتيارين الصوديوم، ودانابارويد الصوديوم، وهيدروكلوريد الدازوكسيين، وكبريتات الإيفغاتران، إينوكسابارين الصوديوم، وفلوريتوفين، وإفيتروبان، وإفيتروبان الصوديوم، ولاميفيان، وهيدروكلوريد اللوترافيان، نابساغاثران، وأسيتات الأوروبوفيان، وأسيتات الروكسيفيان، وسيرافيان، وتيتزابارين الصوديوم، وثالث فينلأغريل وأريتوكس الزوليموماب)؛

مضاد لمستقبل الفيرينوجين (على سبيل المثال أسيتات الروكسيفيان، وفراذافيان، وأروبوفيان، وهيدروكلوريد اللوترافيان، وتيروفيان، وكسيميلوفيان، والجسم المضاد وحيد النسيلة VE٣ وسيرافيان)

مثبطات الصفائح الدموية (على سبيل المثال سيلوستيزول، وثنائي كبريتات الكلوييدوغريل، وإيبوبروستينول، وإيبوبريستينول الصوديوم، وهيدروكلوريد التيكلوبيدين، وأسبيرين، وإيبوبروفين، ونابروكسين، وسالينداي، وإندوميثاسين، ومينيفيمات، ودروكسيكام، وثنائي كلوفيناك، وكبريتين بيرازون وبيروكسيكام، وثنائي بيريدامول)؛

مثبطات تراكم الصفائح (على سبيل المثال أساديسين، وبيرابروست الصوديوم، وسيروستين الكالسيوم، وإيتيزيغريل، ليفارزين، وهيدروكلوريد اللوتريفيان، وأسيتات الأروبوفيان، وأوكساغريلات، وفراذافيان، وأوروبوفيان، وتيروفيان، وكسيميلوفيان)

عوامل نزف الدم (على سبيل المثال بينتوكسي فيلين)؛

مثبطات التراكم. المصاحب للبروتين الدهني؛

مثبطات عامل VIIa؛

مثبطات عامل Xa؛

هبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (على سبيل المثال إينوكسابارين، وناردوبارين، ودالتيبارين، وسيرتروبارين، وبارنابارين، وريفبارين، وتيتزابارين)؛ ٥

مثبطات سينتاز السكوالين؛

مثبطات إيبوكسيداز السكوالين؛

شادة مستقبل كبد X (LXR) على سبيل المثال GW-٣٩٦٥ وتلك الموصوفة في براءة الاختراع الدولية ٠٠٢٢٤٦٣٢، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠١٠٣٧٠٥، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠٢٠٩٠٣٧٥، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠٠٥٤٧٥٩ (ويدمج عنصر الحماية ١ والأمثلة المسماة من هذه البراءات الأربع بهذا الصدد بالإشارة)؛ ١٠

مثبطات البروتين الناقل ثالث غليسيريدي بروتوبلازمي على سبيل المثال إمبليتاييد وتلك الموصوفة في براءة الاختراع الدولية ٠٠٣٠٠٤٠٢٠، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠٣٠٠٢٥٣٣، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠٢٠٨٣٦٥٨، وبراءة الاختراع الدولية ٠٠٢٤٢٢٩١ (ويدمج عنصر الحماية ١ والأمثلة المسماة من تلك البراءات الأربع بهذا الصدد بالإشارة)؛ ١٥

أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مُخَفَّف أو ناقل مقبول صيدلياً في الحيوانات ذوات الدم الحار كالإنسان والتي تحتاج لمثل هذه المعاملة العلاجية.

وبالتالي ففي ميزة إضافية للاختراع، فقد تم تزويد توليفة تتضمن تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا ٢٠

الملح، أو عقار أولي منه بشكل اختياري مع مركب من المجموعة X، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه.

وبناء عليه ففي ميزة إضافية للاختراع الراهن قد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار - كالإنسان - والتي تكون بحاجة لمثل هذه المعالجة ٥ التي تتضمن التصريف للحيوانات المذكورة كمية فعالة من مركب الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه بشكل مترامن أو متعاقب أو منفصل مع كمية فعالة من مركب من المجموعة X، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع قد تم توفير تركيب صيدلي والذي يشتمل على ١٠ مركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، ومركب المجموعة X، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاتحاد مع مُخفّف أو ناقل مقبول صيدلياً.

ووفقاً لميزة إضافية للاختراع، تم تزويد استخدام لمركب الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه ومركب ١٥ المجموعة X، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تذاوب منه، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء لاستعماله في إنتاج تأثير مُخفّض للكولسترول في الحيوانات ذات الدم الحار - كالإنسان.

وبالإضافة إلى استخدامها كدواء علاجي، فإن مركبات الصيغة (I)، أو ملح منها مقبول صيدلياً، أو تذاوب منها، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منها تعتبر ذات ٢٠ فائدة أيضاً كأدوات عقاقيرية في تطوير ومعايرة أنظمة الاختبارات خارج جسم الكائن الحي وداخله وذلك لتقييم تأثير مثبطات امتصاص الكولسترول في الحيوانات المخبرية كالقطة، والكلاب، والأرانب، والقرود، والجرذان، والفئران، كجزء من البحث عن عوامل علاجية جديدة.

ويعتبر العديد من هذه المركبات الوسيطة جديدة وبالتالي فإنه يتم تقديمها كميزة إضافية للاختراع. على سبيل المثال. تُظهر مركبات الصيغة (VI) نشاطاً مثبطاً لامتناس الكولسترول عندما يتم فحصها في معايرة الاختبار داخل جسم الكائن الحي المشار إليه أعلاه وبناء عليه فإنه تتم المطالبة بحمايتها كميزة إضافية للاختراع.

٥ وبالتالي ففي ميزة إضافية للاختراع، فقد تم تزويد مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل)-٣- [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤- {N-٤- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل {أزيتدين- ون.

١٠ وبناء عليه وفقاً لوجهة إضافية للاختراع فقد تم تقديم تركيب صيدلي والذي يشتمل على مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، بالاتحاد مع ناقل أو مُخفّف مقبول صيدلياً، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل)-٣- [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤- {N-٤- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل {أزيتدين- ون.

٢٠ ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع فقد تم تقديم مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، لاستعماله في طريقة معاملة وقائية أو علاجية للحيوانات ذوات الدم الحار- كالإنسان، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل)-٣- [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤- {N-٤- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل {أزيتدين- ون.

وبالتالي فإنه وفقاً لهذه الوجهة من الاختراع فقد تم تقديم مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه،

لاستعماله كدواء، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل) -
٣- [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] -٤- {٤-N-
(كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل} أزيديدين- ون.

ووفقاً لوجهة إضافية للاختراع فقد تم تقديم مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول
صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء
لاستعماله لإنتاج تأثير مثبت لامتصاص الكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار-
كالإنسان، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل) -
[٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] -٤- {٤-N- (كربوكسي
ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل} أزيديدين- ون.

ووفقاً لميزة أخرى للاختراع فقد تم تقديم مركب بالصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول
صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، في تصنيع دواء
لاستعماله في معالجة حالات فرط الدهون في الدم في الحيوانات ذوات الدم الحار-كالإنسان،
شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل) - [٢-(٤-
فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] -٤- {٤-N- (كربوكسي ميثيل)
كربامويل ميثوكسي} فينيل} أزيديدين- ون.

ووفقاً لميزة إضافية لهذه الواجهة من الاختراع فقد تم تقديم طريقة لإنتاج تأثير مثبت
لامتصاص الكولسترول في الحيوانات ذوات الدم الحار-كالإنسان- والتي تحتاج لمثل هذه
المعالجة والتي تشتمل على تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول
صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، شريطة ألا يكون
المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(فينيل) - [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-
هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] -٤- {٤-N- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي}
فينيل} أزيديدين- ون.

ووفقاً لميزة إضافية لهذه الوجهة من الاختراع فقد تم تقديم طريقة لإنتاج لمعالجة حالات فرط الدهون في الدم في الحيوانات ذوات الدم الحار- كالإنسان- والتي تحتاج لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على تصريف كمية فعالة من مركب الصيغة (VI)، أو ملح منه مقبول صيدلياً، أو تداوب منه، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي منه، شريطة ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(R)-١-(فينيل)-٣- [٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤- {٤-N- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل {أزيتدين- ون.

وفي الميزات السابقة الخاصة بالتراكيب الصيدلية، والعمليات، والطرق، والاستخدامات وتصنيع الأدوية، فإن التجاسيد البديلة والمفضلة لمركبات الاختراع الراهن الموصوفة بهذا الصدد تنطبق أيضاً. ١٠

الوصف التفصيلي

الأمثلة

سُيُقدَّم الاختراع الآن توضيحاً في الأمثلة التالية والتي تُدرج على سبيل الذكر وليس الحصر، حيث سيتم استخدام الأساليب المعيارية المعروفة للكيميائي الذي يمتلك قدراً عالياً من فن المهنة والأساليب المناظرة لتلك الموصوفة في هذه الأمثلة أينما كان ذلك ملائماً، وحيث، ما لم يُحدد دون ذلك: ١٥

١. تم تنفيذ عمليات التبخير بواسطة التبخير الدوراني الجاري تحت الفراغ وتم تنفيذ إجراءات العمل بعد إزالة المواد الصلبة المتبقية كعوامل التجفيف بواسطة الترشيح؛

٢. تم إجراء التفاعلات جميعها تحت جو خامل عند درجة حرارة المحيط، بصورة نموذجية في المدى ١٠ - ٢٥ °م، مع مذيبات من مصنفات HPLC تحضيري تحضيري تحت ظروف لا مائية، ما لم يُحدد دون ذلك؛ ٢٠

٣. تم تنفيذ الاستشراب العمودي (بواسطة الإجراء الومضي) على جل السيليكا ٤٠-
٦٣ ميكرو متر (ميرك Merck)؛

٤. تُعطى الإنتاجيات للتوضيح فقط وليست بالضرورة القيمة القصوى التي يمكن
الحصول عليها؛

٥. تمت المصادقة على تراكيب المنتجات النهائية بالصيغة (I) بواسطة أساليب الرنين
النووي (البروتوني عادة) المغناطيسي (NMR) والطيف الكتلي؛ تم قياس قيم الإزاحة
الكيميائية و الرنين المغناطيسي في $CDCl_3$ متزوع اليوريا (ما لم يُحدد دون ذلك)
على مقياس دلتا (بالجزء من المليون ppm من رابع ميثيل سيلان)؛ يتم اقتباس بيانات
البروتون ما لم يُحدد دون ذلك؛ وتم تسجيل الأطياف على مقياس الطيف فاريان
زئبق- ٣٠٠ ميغا هيرتز، أو فاريان يونيتي بلس- ٤٠٠ ميغا هيرتز، أو فاريان يونيتي
بلس- ٦٠٠ ميغا هيرتز أو على فاريان نوكفا- ٥٠٠ ميغا هيرتز ما لم يُحدد دون
ذلك وتم قياس البيانات عند ٤٠٠ ميغا هيرتز؛ وتظهر تعددات القمة كما يلي: s
هي مفرد؛ و d هي مزدوج؛ و dd هي زوج مزدوج؛ و t هي ثلاثي؛ و tt هي ثلاثي
ثلاثي؛ و q هي رباعي؛ و tq هي رباعي ثلاثي؛ و m هي متعدد؛ و br هي عريض؛
و ABq هي رباعي AB؛ و ABd هي زوج AB؛ و ABdd هي زوج AB من
١٥ مزدوجات؛ و dABq هي زوج من رباعيات AB؛

وتم قياس الطيف الكتلي على واحدة من الأدوات التالية: مقياس الطيف الكتلي LCT،
QTOF، ZQ، وجميعها من الماء.

LC-MS:

٢٠. تم تنفيذ الفصل باستخدام وحدات قياس أجيالنت ١١٠٠ متتالية أو مضخة ماء ١٥٢٥ على
سينيرجي MAX=RP (فينومينيكس) C_{12} ٣ × ٥٠ ملليمتر ٤ ميكرو متر بفصل استشرابي
تدرجي.

تم حقن العينات باستخدام مدير العينات ماء ٢٧٠٠

الأطوار المتحركة:

تم تطبيق تدرجات عامة من ٥% إلى ٩٥% من الأسيتونيتريل.

تم استخدام محاليل مُنظّمة محتوية على ١٠ ملليمولار من أسيتات الأمونيوم أو ٥ ملليمولار من فورميات الأمونيوم/ ٥ ملليمولار من حمض الفورميك.

تم تسجيل الأطياف الكتلية مع ماء ٢٠٠٠ ZQ أو ماء ZMD المُجهّز بسطح بنيوي لمرش كهربائي، مباشرة مع صيغة التأين الموجب أو السالب. وتم تجميع الأطياف فوق البنفسجية بواسطة أغلينت ١١٠٠ PDA أو ماء ٢٩٩٦ DAD وإشارة تشتت الضوء المبخر (ELS) بواسطة سيدير سيديكس ٥٥ أو ٧٥.

١٠ تم إجراء جمع البيانات والتقييم باستخدام LCT أو QTOF MS (ماء) مع ليوسين إنكيفالين (m/z ٥٥٦, ٢٧٧١). يكون أيون الكتلة المقتبس هو (MH^+) ما لم يُحدد دون ذلك.

وما لم يتم تحديد تفاصيل إضافية في النص، تم تنفيذ فصل السائل الاستشرابي عالي الأداء (HPLC تحضيري تحضيري) التحليلي على ٢٠٠٠ Prep LC (ماء)، كروماتسيل C_8 ، ٧ ميكرو متر، (أكزو نوبل)؛ MeCN وماء متزوع الأيونات ١٠ ملليمولار من أسيتات الأمونيوم كطور متحرك، مع تركيب ملائم؛

٦. وبشكل عام لم يتم وصف المركبات الوسطية بشكل كامل وتم تحديد النقاء

بواسطة الفصل الاستشرابي لطبقة رقيقة (TLC)، أو HPLC تحضيري، أو تحاليل

تحت الحمراء (IR)، أو MS، أو NMR؛

٧. ويمكن أن يتم استخدام الاختصارات التالية هنا آنفاً أو هنا لاحقاً:-

ثاني كلورو ميثان؛	DCM
N، N- ثاني ميثيل فورماميد؛	DMF
o- بيترو ثالث أزول -١- N، N'، N'، N- رابع ميثيل يورونيوم رابع فلورو بورات؛	TBTU
أستات الإيثيل؛	EtOAc
أستونيتريل؛	MeCN
ثالث فلورو حمض الأسيتيك؛	TFA
٤- (ثاني ميثيل أمينو) بيريدين؛	DMAP
N، O- مثنوي (ثالث ميثيل سيليل) أسيتاميد؛ و	BSA
فلوريد رابع بيوتيل أمونيوم؛	TBAF
N-ميثيل مورفولين؛	NMM
ثالث إيثيل أمين؛	TEA
١، ٥- ثاني أزا ثنائي حلقي - [١، ٣، ٤، ٥]- نون-٥- ين.	DBN

مثال ١:

(R٢)-[N]-[٤-(R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-فلورو فينيل)
-٢-هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤-أوكسو أزيديدين-٢-يل} فينو كسي [أسيتيل {
غلايسيل) أمينو] (فينيل) حمض الأسيتيك

٥. تمت إضافة N- [٤-(R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-فلورو فينيل)
-٢-أوكسو إيثيل] ثيو{-٤-أوكسو أزيديدين-٢-يل} فينو كسي [أسيتيل { غلايسين
(٤٤ ملغم، ٠,٠٨١، مليمول)، و N-ميثيل مورفولين (١٨ ميكرو لتر، ٠,١٦، مليمول)،
وثيث-بيوتيل (R٢)-أمينو (فينيل) أسيتات (٢٣ ملغم، ٠,١١، مليمول) و TBTU (٣٦
ملغم، ٠,١١، مليمول) إلى كلوريد الميثيلين (٣ مل) وتم تحريك مزيج التفاعل عند درجة
١٠. حرارة المحيط لمدة ١,٥ ساعة. وتمت تنقية مزيج التفاعل بواسطة الفصل الاستشرابي على جل
السيليكا باستخدام كلوريد الميثيلين/ إيثيل أسيتات (١/١) كسائل الفصل الاستشرابي. وتم
تذويب مركب الإستر الوسطي الناتج في حمض الفورميك (٢ مل) وتم تحريك المزيج طوال
الليل عند ٤٥ °م. تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض وتم التبخير بوجود التولوين. ذوب
الراسب في الميثانول (٢ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (١٠ ملغم، ٠,٢٦، مليمول). حرك مزيج
١٥. التفاعل عند درجة حرارة المحيط لمدة ١٥ دقيقة. وتمت إضافة كمية قليلة من المحلول المنظّم
أمونيوم أسيتات وبُخّر الميثانول. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستخدام
المحلول المنظّم أسيتونيتريل/ أسيتات الأمونيوم (٤٥ : ٥٥) كسائل فصل استشرابي. وجُفّفت
الأجزاء المتجمّعة في حالة التجمد للحصول على ٣٩ ملغم (٧١ %، ٣ خطوات) من
المركب المعنون. (H-NMR، ¹H، ٤٠٠ ميغاهيرتز، CD₃OD): ١,٨ - ٢,٠ (m، H٢)، ٣,٧٥،
٢٠. (H٢، d)، ٤,٣ (H١، d)، ٤,٥٥ (H٢، s)، ٤,٦٥ - ٤,٨٠ (m، H٢)، ٥,٠٥ (d، H١)،
٧,٤ - ٧,٠ (m، H١٧)، ٧,٩٥ (dd، H١)، ٨,٢٥ (t، H١)

مثال ۲:

-N⁶ -D-أسیتیل لایسین
- { [ایتھیل] ٹیو } - ۴ - اوکسو آزیٹیدین - ۲ - یل) فینوکسی [آسیٹیل { غلیظیل - ۳ - [] - ۲ - (۴ - فلورو فینیل) - ۲ - N⁶

٥ تمت إضافة N- $\{[4-(R^2, R^3)-1-(4-فلورو فينيل)]\}$ -٤- $\{[2-(4-فلورو فينيل)]\}$ -٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-أوكسو إيثيل] ثيو}-٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسين (٢٠ ملغم، ٠,٣٧، مليمول)، و N- ميثيل مورفولين (١٨ ميكرو لتر، ٠,١٦، مليمول)، و TBTU (١٣ ملغم، ٠,٠٤١ مول) إلى CH_2Cl_2 (٢ مل) وتم تحريك مزيج التفاعل عند ٣٠ س لمدة ١,٥ ساعة. وتمت إضافة N^6 -أسيتيل-D-لايسين (١٤ ملغم، ٠,٠٧٤، مليمول) و DMF (٥ قطرات) إلى المزيج وتم تحريكه طوال الليل عند درجة حرارة المحيط. تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض وتمت إضافة ميثانول (٢ مل) و $NaBH_4$ (٣٠ ملغم، ٠,٧٩، مليمول) إلى الراسب. حُرِّك مزيج التفاعل عند درجة حرارة المحيط لمدة ساعة واحدة. وتمت إضافة كمية قليلة من المحلول المنظم أمونيوم أسيتات وبُخِّر الميثانول. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستخدام المحلول المنظم أستونيتريل / أسيتات الأمونيوم (٤٠ : ٦٠ كسائل فصل استشرابي). وجُفِّفَت الأجزاء المُتجمَّعة في حالة التجمد للحصول على ٤ ملغم (١٥ %، ٢ خطوات) من المركب المعنون. (^1H -NMR، ٤٠٠ ميغاهيرتز، $DMSO-d_6$):

١,٢ - ١,٨ (m), $H_{(1)}$, ٢,٨٥ - ٢,٩٥ (m), $H_{(2)}$, ٤,٣ (d), $H_{(1)}$, ٣,٧ - ٣,٨ (m), $H_{(2)}$, ٤,٠ - ٤,١ (bs), $H_{(1)}$, ٤,٢٥ - ٤,٣ (m), $H_{(1)}$, ٤,٥ (s), $H_{(2)}$, ٤,٨ - ٤,٩ (dd), $H_{(1)}$, ٥,٥ (dd), $H_{(1)}$, ٦,٩٥ - ٧,٤ (m), $H_{(1)}$, ٧,٧٧ - ٧,٨ (m), $H_{(1)}$, ٨,٠٥ - ٨,٢٥ (m), $H_{(1)}$

مثال ٣:

N- [٤- (R٣, R٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] } - ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- { ٤- أوكسو أزيثيدين - ٢- يل } فينو كسي [أسيتيل] - D - ألانين -
D - فينيل ألانين

٥. تم تذويب N- [٤- (R٣, R٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] } - ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- { ٤- أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤- أوكسو أزيثيدين - ٢- يل } فينو كسي [أسيتيل] - D - ألانين (١٢ ملغم، ٠,٠٢٢ مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث-بيوتيل D - فينيل ألانينات (٧ ملغم، ٠,٠٢٨ مليمول) و ٤-ميثيل مورفولين (٧ ملغم، ٠,٠٦٥ مليمول)، و TBTU (١٣ ملغم، ٠,٠٤١ مول) في ٠,٥ مل من DCM. وتم تحريك مزيج التفاعل عند ٣٠ درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. وتمت إضافة TBTU (٩ ملغم، ٠,٠٢٨ مليمول) وتم تحريك المزيج طوال الليل ومن ثم تمت تنقيته على السيليكا (٢ غم)، أولاً مع DCM وبعدها مع DCM: MeOH، ١:١٠. تم كسائل الفصل الاستشرابي. تم تركيز الأجزاء المحتوية على المنتج وتمت إضافة حمض الفورميك (١ مل) وتم تحريك المحلول طوال الليل. تم تبخير حمض الفورميك ومن بعد ذلك أزيل راسب حمض الفورميك عن طريق إضافة التولوين والتبخير. حُرِّك الراسب مع الميثانول: ثالث إيثيل أمين، ٤٠:١، (٢ مل) لمدة يومين ونصف (تمثيه إستر ١٥ حمض الفورميك المتشكل)، تم تركيز المزيج وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستخدام تدرج من ٢٠% إلى ١٠٠% من CH₃CN في ٠,١% من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل فصل استشرابي. وأعطى التجفيف عند التجمد ٧,٣ ملغم (٤٨%) من المركب المعنون. M/z: ٧٠٢,٣ (١ - M)، NMR (DMSO، ٤٠٠ ميغاهيرتز): ١,١٨، ٢٠. (H٣، d)، ٢,٨٥ - ٢,٩٦ (H٣، m)، ٣,٠٠ - ٣,٠٧ (H١، m)، ٤,١٢ - ٤,١٢ (H١، m)، ٤,٣٢ - ٤,١٩ (H٢، m)، ٤,٤٨ (H٢، dd)، ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (H١، m)، ٥,٠٠ (H١، m)، ٥,٠٧ (H١، m)، ٦,٨٩ - ٦,٩٥ (H٢، m)، ٧,٠٥ - ٧,١٧ (H١، m)، ٧,١٩ (H١، m)، ٧,٢٥ (H٢، m)، ٧,٣٠ - ٧,٣٦ (H٢، m)، ٧,٦٥ - ٧,٧٥ (H١، m)، ٨,١٢ - ٨,١٨ (H١، m).

مثال ٤:

N^2 - (R٢) - ٢ - } (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } (٢ - ٤) - فلورو
 (فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي
 أسيتيل - ٢ - فينيل أسيتيل - D - لايسين

٥. تم تذويب (R٢) - ٢ - } (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } (٢ - ٤) - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي أسيتيل { أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (١٠ ملغم، ٠,٠١٦ مليمول)، و N-ميثيل مورفولين (٥ ملغم، ٠,٠٤٨ مليمول) في DCM (٠,٥ مل). وتم تحريك المزيج وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٧ ملغم، ٠,٠٢١ مليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة ساعتين. ومن ثم تمت تنقية المنتج على سداة سيليكاً مع MeOH : DCM ١٠٠ : ٥ كسائل الفصل الاستشرابي. وتمت إضافة حمض الفورميك (٠,٥ مل) للمنتج المنقى وحرك المحلول لمدة ساعتين على درجة حرارة ٤٠ °س ومن ثم عند درجة حرارة المحيط طوال الليل. وأزيل حمض الفورميك تحت ضغط منخفض وتمت إضافة التولوين وبعد ذلك أزيل المذيب. ذوب الراسب في MeOH وكمية قليلة من ثالث إيثيل أمين وحرك طوال الليل عند درجة حرارة المحيط. تمت تنقية المنتج بواسطة HPLC تحضيري (CH₃CN / ٠,١ % من أسيتات الأمونيوم ٢٠ : ٨٠ - ١٠٠ : ٠). وتم تخفيف الأجزاء المحتوية على المنتج في حالة التجمد وتم الحصول على ٤,٠ ملغم (٣٣%) من المركب المعنون. M/z : ٧٤٥,٤ (M - ١), NMR (DMSO, ٤٠٠ ميغاهيرتز): ١,١٩ - ٢,٣٠ (H٢, m), ١,٣٠ - ١,٤٠ (H٢, m), ١,٤٠ - ١,٥٢ (H٢, m), ١,٥٢ - ١,٦٨ (H٢, m), ٢,٦٣ - ٢,٧٥ (H٢, m), ٢,٨٣ - ٢,٩٥ (H٢, m), ٣,٧ - ٣,٨ (H١, m), ٤,٢٨ (H١, dd), ٤,٦٠ (dd), ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (H٢, m), ٤,٧٦ (H١, m), ٥,٠٤ (H١, dd), ٥,٤٨ (H١, d), ٦,٩٥ (H٢, d), ٧,٠٥ - ٧,١٧ (H٤, m), ٧,٢٨ - ٧,٣٠ (H٥, m), ٧,٤٠ - ٧,٨٨ (H٦, m), ٨,٥٥ (H١, d), (H١, d).

مثال ۵ :

-N- [٤ - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
 -L- {هيدروكسي إيثيل} ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يـل (فينوكسي) أسيتيل -
 تريٲوفيل، -D- فينيل، ألانين

تم تدوير N- [٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤ - فلورو فينيل)
- ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو { - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { - L -
تريبتوفان (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٢ مليمول) في CH₂Cl₂ (٢ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد
H-D-Phe-OTBU (٠,٠٠٧ غم، ٠,٠٢٧ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٠٠٧ غم،
٠,٠٦٧ مليمول). وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٢٩ مليمول).
و تم تحريك مزيج التفاعل عند ٣٠ درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ومن ثم مرر المزيج عبر
ضمامة قصيرة من جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc / CH₂Cl₂ ٧٥ / ٢٥.
تم جمع الأجزاء النقية وتم تحليلها بالماء عن طريق إضافة حمض الفورميك (٠,٥ مل) متبوعة
بالتحريك عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز المنتج الناتج وتذويبه في ٢ مل من
MeOH. تمت إضافة Et₃N (٠,١ مل) لكي يتحلل المنتج المُضاف إليه الفورميلل بالماء.
وسُمح للمزيج بأن يتحرك طوال الليل. تم تبخير المذيب وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC
تحضيرى باستخدام تدرُّج من ٢٠% إلى ٦٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول
NH₄OAc المنظم كطور متحرك. وأعطى التجفيف عند التجمد المركب المعنون (٠,٠٠٤
غم، ٢٢%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٨١٧,٣ (M - ١)، ¹H NMR (CD₃CN)،
٤٠٠ ميغاهيرتز): ؟ ٢,٨٢ - ٣,٢٠ (m, H٦)، ٤,٠٧ - ٤,١٥ (m, H١)، ٤,٢٩ -
٤,٣٩ (m, H٢)، ٤,٥٤ - ٤,٨٩ (m, H٤)، ٦,٧٤ - ٧,٥٣ (m, H٢٢)، ٩,١٤ -
٩,٢٠ (m, H١).

مثال ٦:

$-N-(R^2)-2-\{ [-4 - \{ 3-(R^3, R^2) - (2-هيدروكسي-2-فينيل إيثيل) ثيو] -4 -$
أو كسو-١-فينيل أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي) أسيتيل] أمينو-٢-فينيل أسيتيل)
غلايسين

٥. تم تذويب [٤ - $3-(R^3, R^2) - 5, 5 -$ ثاني ميثيل-٢-فينيل-١، ٣-ثاني أوكسلن-٢-يل) ميثيل] ثيو { ٤ - أو كسو-١-فينيل أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٠٥٠ ملغم، ٠,٠٩٤ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل). وتمت إضافة ثيث-بيوتيل $-N-(R^2)-2-أمينو-2-فينيل أسيتيل$ غليسينات (٠,٠٣٠ غم، ٠,١١٢ مليمول) و $-N$ -ميثيل مورفولين (٠,٠٢٨ غم، ٠,٢٨١ مليمول). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٣٩ غم، ٠,١٢٢ مليمول). وبعد ساعة، أظهر HPLC تحضيري تحولاً كاملاً إلى ثيث-بيوتيل إستر المرافق. وتمت تنقية المنتج بواسطة الفصل الاستشرابي على جل السيليكا و نزال المادة الممتازة بالمذيبات $EtOAc/CH_2Cl_2$ (٢٥ / ٧٥). وتم جمع الأجزاء النقية وتركيزها ذوب الراسب في ٣ مل من CH_2Cl_2 وأضيف ١ مل من ثالث فلور حمض الأسيتيك. وسُمح لمزيج التفاعل بالتحرك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة وبعدها تم تركيز الحمض الناتج في الفراغ. أزيل الباقي من TFA عبر التبخير المشترك مع التولوين (٢ مل). ذوب الحمض في ٣ مل من MeOH وأضيف صوديوم بوروهيدريد. بعد ٥ دقائق، أظهر HPLC تحضيري تحولاً كاملاً للكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ١ مل من ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم متبوعاً بتركيز المزيج. تمت تنقية الراسب باستخدام تدرج من ٢٠ - ٦٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم كطور متحرك. ويُعطى التحفيف في حالة التجمد المركب المعنون (٠,٠٣٢ غم، ٥٤%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٦٣٨,٥ (١ - M)، ^1H NMR، $[(CD_3)_2SO]$ ، ٤٠٠ ميغاهيرتز: ؟
١٥. ٢,٩٤ - ٢,٩٠ (H٢, m)، ٣,٦٥ - ٣,٤٥ (H٢, m)، ٤,٢٥ - ٤,٢٧ (H١, m)، ٤,٥٩ (H١, d)، ٤,٥٩ (H١, d)، ٤,٦٤ (H٢, d)، ٤,٦٨ - ٤,٧٥ (H١, m)، ٥,٠٢ -
٢٠. متحرك. ويُعطى التحفيف في حالة التجمد المركب المعنون (٠,٠٣٢ غم، ٥٤%) كمادة

٥,٠٥ (H١, m), ٥.٥٧ (H١, d), ٦,٩٤ - ٧,٤١ (H١٩, m), ٨,٢٨ (H١, br, s), ٨,٥٥ (H١, d).

مثال ٧:

٥ -N [(٤ - { (R٣, R٢) - ٣ - (٢ - هيدروكسي - ٢ - فينيل إيثيل) ثيو } - ٤ - أو كسو - ١ - فينيل أزيثيدين - ٢ - يل { فينو كسي) أسيتيل] غلايسيل -D- فينيل ألانين

- ١٠ - تم تذويب -N [(٤ - { (R٣, R٢) - ٤ - أو كسو - ٣ - [(٢ - أو كسو - ٢ - فينيل إيثيل) ثيو] - ١ - فينيل أزيثيدين - ٢ - يل { فينو كسي) أسيتيل] غلايسيل في CH_2Cl_2 (٣ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد (R) - فينيل ألانين ثيث - بيوتيل إستر (٠,٠١١ غم، ٠,١١٣ مل) و تمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٤٩ مل) وبعد ساعة، تم الحصول على تحوّل كامل إلى ثيث - بيوتيل إستر المرافق. وتمت تنقية مزيج التفاعل بواسطة الفصل الاستشرابي على جل السيليكا و أزيلت المادة المسترة بالمذيبات CH_2Cl_2 بواسطة EtOAc (٧٥ / ٢٥). وتم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. ذوّب الراسب في ٣ مل من CH_2Cl_2 وأضيف ٠,٥ مل من ثالث فلورو حمض الأسيتيك وسُمح لمزيج التفاعل بالتحرك عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وبعدها تم تركيز الحمض الناتج في الفراغ وذوّب في ٣ مل من MeOH. وأضيف صوديوم بوروهيدريد (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦٤ مل) بعد ٥ دقائق، تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ١ مل من ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم. أعطى التركيز متبوعاً بـ HPLC تحضيري باستخدام تدرّج من ٢٠ - ٦٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم كطور متحرك المركب المعنون (٠,٠٢١ غم، ٨٤%) كمادة صلبة غير ملونة بعد التجفيف.
- ٢٠ - في حالة التجمد. M/z : ٦٥٢,٣ (١ - M), $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO], ٤٠٠ ميغاهيرتز: ٢,٨٥ - ٣,٠٥ (H٤, m), ٣,٦٢ - ٣,٨٠ (H٢, m), ٤,١٨ - ٤,٣٥ (H٢, m), ٤,٤٨ (H١, d), ٤,٥١ (H١, d), ٤,٦٨ - ٤,٧٨ (H١, m), ٤,٩٩ - ٥,٠٣ (H١, m), ٦,٩٣ - ٧,٣٥ (H١٩, m), ٧,٦٥ - ٧,٨٠ (H١, m), ٨,٢٣ - ٨,٢٩ (H١, m).

مثال ٨:

N- [٢-(R٢) - ٤] (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٤] - فلورو فينيل (٢-هيدروكسي إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو) - ٢ - فينيل أسيتيل - L - ألانين

٥. تم تذويب (R٢) - ٢ - } [٢ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٤] - فلورو فينيل (٢-هيدروكسي إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٦٥ ملليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل L - ألانينات (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٧٨ ملليمول) و N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠٢٠ غم، ٠,١٩٥ ملليمول). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ ملليمول). وسُمح للتفاعل بأن يُحرَّك لمدة ساعة وبعدها تمت تنقية إستر ثيث - بيوتيل الناتج بواسطة الفصل الاستشرابي على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٢٥ / ٧٥). وتم تركيز الأجزاء النقية وأذيت في CH₂Cl₂ (٤ مل) وثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٥ مل). وبعد ساعة ونصف وعند درجة حرارة الغرفة، تم الحصول على تحوُّل كامل للحمض المرافق. وتم تركيز مزيج التفاعل وأزيل الراسب من TFA بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوَّب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦ ملليمول). تم الحصول على تحوُّل كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظَّم (١ مل). تم تركيز المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرية باستخدام تدرُّج من ٢٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظَّم كطور متحرك. أعطى التجفيف عند التجمد المركب المعنون (٠,٠٢٠ غم، ٤٥%) كمادة صلبة غير ملونة بعد التجفيف في حالة التجمد. M/z: ٦٨٨, ٤ - M) (١), ¹H NMR [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغا هيرتز]: ٢,٣٠ - ٢,٣٥ (m, H٣), ٢,٨٦ - ٢,٩٤ (m, H٢), ٣,٣١ - ٣,١٥ (m, H١), ٤,٢٦ - ٤,٢٨ (m, H١), ٤,٥٩ (d, d)

(H١ ، d) ٤,٦٤ ، (H١ ، m) ٤,٧٠ - ٤,٧٦ ، (H١ ، m) ٥,٠٤ - ٥,٠٧ ، (H١ ، m) ٥,٤٦ ،
(H١ ، d) ٦,٩٤ - ٧,٣٦ ، (H١٧ ، m) ٨,٤٣ - ٨,٥٥ ، (H٢ ، m) ٧,٣٦ .

مثال ٩:

٥ -N [(R٢) -٢ - { (R٣ ، R٢) -٤ - (١ - (٤ - فلورو فينيل) -٣ - }] -٢ - (٤ - فلورو
فينيل) -٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو -٤ - أوكسو أزيديدين -٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل {
أمينو) -٢ - فينيل أسيتيل] -D - ألانين

تم تذويب (R٢) -٢ - { (R٣ ، R٢) -٤ - (١ - (٤ - فلورو فينيل) -٣ - }] -٢ - (٤ -
فلورو فينيل) -٢ - أوكسو إيثيل [ثيو -٤ - أوكسو أزيديدين -٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل {
أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٦٥ ملليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل).
١٠ وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -D - ألانينات (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٧٨ ملليمول) و
N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠٢٠ غم، ٠,١٩٥ ملليمول). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU)
(٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ ملليمول). وسمح للفاعل بأن يُحرَّك طوال الليل وبعدها تمت تنقية
إستر ثيث - بيوتيل الناتج على جل السيليكا و أزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂
(٢٥ / ٧٥). وتم تركيز الأجزاء النقية. أذيب الراسب في CH₂Cl₂ (٤ مل) وثالث فلورو
١٥ حمض الأسيتيك (٠,٥ مل). وبعد ساعة ونصف وعند درجة حرارة الغرفة، تم الحصول على
تحول كامل للحمض المرافق. وتم تركيز مزيج التفاعل وأزيل الراسب من TFA بالتبخير
المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة
NaBH₄ (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦ ملليمول). تم الحصول على تحول كامل للحمض المرافق بعد
٥ دقائق. تم تركيز مزيج التفاعل وأزيل الباقي من TFA من خلال التبخير المشترك مع
٢٠ التولوين (٣ مل). أذيب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وأضيف NaBH₄ (٠,٠١٠ غم،
٠,٢٦٠ ملليمول). تم الحصول على تحول كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل
بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم (١ مل). تم تركيز
المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من
CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم كطور متحرك. أعطى التحفيف عند

التجمد المركب المعنون (٠.٠٢٤ غم، ٥٤%) كمادة صلبة غير ملونة بعد التجفيف في حالة التجمد. M/z : ٦٨٨,٦ (١ - M)، ^1H NMR، $[(CD_3)_2SO]$ ، ٤٠٠ ميغاهيرتز: ؟

(H١، m) ٤,٠٨ - ٣,٩٩، (H٢، m) ٢,٩٤ - ٢,٨٩، (H٣، m) ١,٢٤ - ١,١٠، (H١، d) ٤,٦٤، (H١، d) ٤,٦٠، (H١، m) ٤,٣٠ - ٤,٢٦، (H١، d) ٥,٥٦ - ٥,٥٣، (H١، m) ٥,٠٨ - ٥,٠٢، (H١، d) ٧,٤٠ - ٦,٩٤، (H١٧، m) ٨,٥٩ - ٨,٣٩.

مثال ۱۰ :

١٠. أسيتيل { أمينو } -٢- فينيل أسيتيل [أمينو { (فينيل) حمض الأسيتيك
فلورو فينيل) -٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينوكسي
(R٢) - (R٢) - ٢- (R٢) - ٤- (R٢, R٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } - ٢- (٤-)

تم تدوير (R²)- ٢- { } - ٤- (R³, R²)- ١- (٤- فلورو فينيل)- ٣- { } - ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- (أو كسو إيثيل) ثيو- ٤- (أو كسو أزيثيدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٦٥ ملليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل) وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيث- بيوتيل (R²)- أمينو (فينيل) أسيتات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٧٨ ملليمول) و N- ميثيل- مورفيلين (٠,٠٢٠ غم، ٠,١٩٥ ملليمول). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ ملليمول). وسُمح للتفاعل بأن يُحرَّك على درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات وبعدها تمت تنقية إستر ثيث- بيوتيل الناتج على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٢٥ / ٧٥). وتم تركيز الأجزاء النقية. أذيب الراسب في CH₂Cl₂ (٣ مل) و TFA (٠,٥ مل). وسُمح لمزيج التفاعل بأن يُحرَّك طوال الليل على درجة حرارة الغرفة. وتم تركيز الحمض الناتج وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦ ملليمول). وبعد ٥ دقائق، تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ١ مل من ١,٠ مـولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم. أعطى تركيز المزيج متبوعاً بالتنقية بواسطة HPLC تحضيري

باستخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم كطور متحرك والتجفيف عند التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٤ غم، ٧٠%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٤, ٧٥٠, $(1 - M)$ ، $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)، ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٢,٨٨ - ٢,٩٤ (H٢، m)، ٤,٢٣ - ٤,٢٩ (H١، m)، ٤,٥٦ - ٤,٦٥ (m)، ٥ (H٢، m)، ٤,٧٠ - ٤,٧٨ (H١، m)، ٤,٩١ - ٥,٠٦ (H٢، m)، ٥,٦٥ - ٥,٧٥ (H١، m)، ٦,٩٣ - ٧,٤٢ (H٢٢، m)، ٨,٥٤ - ٨,٦٩ (H٢، m).

مثال ١١:

(S٢) - [٢-(R٢)] - [٤] - (R٣، R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل {أمينو} - ٢ - فينيل أسيتيل] أمينو {فينيل} حمض الأسيتيك ١٠

تم تذويب (R٢) - ٢ - [٤] - (R٣، R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل {أمينو} حمض الأسيتيك (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٦٥ مل) في CH_2Cl_2 (٥ مل) وتمت إضافة هيدروكلوريد ثي- بيوتيل (S٢) - أمينو (فينيل) أسيتات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٧٨ مل) و N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠٢٠ غم، ٠,١٩٥ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ مل). وتم تحريك مزيج التفاعل على درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. وتمت تنقية إستر ثي- بيوتيل الناتج على جل السيليكا و أزيلت المادة الممتزة بالمذيبات $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (٢٥ / ٧٥). وتم تركيز الأجزاء النقية. أذيب الراسب في CH_2Cl_2 (٣ مل) و TFA (٠,٥ مل). وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل على درجة حرارة الغرفة. وتم تركيز الحمض الناتج وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH_4 (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦ مل). وبعد ٥ دقائق، تم الحصول على تحول كامل للكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ١ مل من ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم. أعطى تركيز المزيج متبوعاً بالتنقية بواسطة HPLC تحضيري باستخدام

تدرج من ٢٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم كطور متحرك والتجفيف عند التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٣٧ غم، ٧٦%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٧٥٠,٦ (١ - M)، $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٢,٨٧ - ٢,٩٤ (H٢، m)، ٤,٢٥ - ٤,٢٨ (H١، m)، ٤,٧٨ - ٤,٥٨ (H٣، m)، ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H٢، m)، ٥,٦٥ - ٥,٧٤ (H١، m)، ٦,٩٤ - ٧,٣٩ (H٣، m)، ٨,٥٣ - ٨,٧٢ (H٢، m).

مثال ١٢:

N- [٢-(R٢) - ٤] (R٣، R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (٢-فلورو فينيل) - ٢ - (٢-هيدروكسي إيثيل) ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - (٢-يل) فينو كسي] أسيتيل {أمينو} - ٢ - فينيل أسيتيل [D- سيرين ١٠.

تم تذويب (R٢) - ٢ - [٤] (R٣، R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (٢-فلورو فينيل) - ٢ - (٢-هيدروكسي إيثيل) ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - (٢-يل) فينو كسي] أسيتيل {أمينو} حمض الأسيتيك (٠,٤٠ غم، ٠,٦٥ مليمول) وهيدروكلوريد ثيوت- بيوتيل O- (ثيوت-بيوتيل) - D- سيرينات (٠,٢٠ غم، ٠,٧٨ مليمول) و N- ميثيل- مورفيلين (٠,٢٠ غم، ٠,١٩٥ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. ١٥

وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٢٧ غم، ٠,٨٤ مليمول). وبعد ساعة واحدة، تم الحصول على تحول كامل لإستر ثيوت- بيوتيل المرافق. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات $\text{EtOAc/CH}_2\text{Cl}_2$ (٧٥ / ٢٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. أذيب الراسب في ٣ مل CH_2Cl_2 و ١ مل من TFA. وحرك مزيج التفاعل لمدة ساعة ونصف وتم تركيزه. وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH_4 (٠,١٠ غم، ٠,٢٦ مليمول). تم الحصول على تحول كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. برّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم (٢ مل). أعطى تركيز المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري ٢٠.

باستخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم كطور متحرك متبوعاً بالتجفيف عند التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٢ غم، ٧١%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٧٠٤,٧ (١ - M). $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)، ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٢,٨٨ - ٢,٩٤ (H٢، m)، ٣,٤٢ - ٣,٤٦ (H٢، m)، ٣,٥٨ - ٣,٦١ (H١، m)، ٣,٨٥ - ٣,٩٠ (H١، m)، ٤,٢٦ - ٤,٢٩ (H١، m)، ٤,٥٩ (H١، d)، ٤,٦٤ (H١، d)، ٤,٧٠ - ٤,٧٧ (H١، m)، ٥,٠٤ - ٥,٠٧ (H١، m)، ٥,٥٧ - ٥,٦٥ (H١، m)، ٦,٩٥ - ٧,٤١ (H١، m)، ٨,٠٨ - ٨,٢٠ (H١، m)، ٨,٥٣ - ٨,٥٦ (H١، m). (H١)

مثال ١٣:

١٠. $\text{N} - [2 - (\text{R}_2) - \{4 - (\text{R}_3, \text{R}_2) - 1 - (4 - \text{فلورو فينيل}) - 3 - \{2 - (4 - \text{فلورو})\} - \text{فلورو فينيل}\} - 2 - \text{هيدروكسي إيثيل} \text{ ثيو} \{ - 4 - \text{أو كسو أزيديدين} - 2 - \text{يل}\} \text{ فينو كسي} \text{ أسيتيل} \{ \text{أمينو} - 2 - \text{فينيل أسيتيل}] - \text{L} - \text{ثيرونين}$

تم تذويب (R٢) - ٢ - {4 - (R٣, R٢) - ١ - (4 - فلورو فينيل) - ٣ - {2 - (4 - فلورو فينيل) - ٢ - (أو كسو إيثيل) ثيو} - ٤ - (أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي} أسيتيل {أمينو} (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٤٩ مليمول) و ثيوت - بيوتيل - O - (١٥) ثيوت - بيوتيل - L - ثيرونينات (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٥٨ مليمول) و N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠١٥ غم، ٠,١٤٦ مليمول) في CH_2Cl_2 (٤ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٦٣ مليمول). وتم الحصول على تحول كامل لإستر ثيوت - بيوتيل المرافق بعد ساعة. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات (٢٥ / ٧٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. أذيب الراسب في ٣ مل CH_2Cl_2 و ١ مل من TFA وحرك مزيج التفاعل لمدة ساعة ونصف. وتم تركيز الحمض الناتج. وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). تم تركيز مزيج التفاعل وأزيل الباقي من TFA بشكل ثابت درجة الغليان من خلال التبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). أذيب الحمض الخام في MeOH (٣ مل)

الحام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٧ غم، ٠,١٩٥ ملليمول). تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم (٢ مل). أعطى تركيز المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠ - ٤٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم كسائل الفصل الاستشرابي متبوعاً بالتجفيف عند التجمد ٥ للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٢٤ غم، ٦٧%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z: ٧٣١,٦ (١ - M). ¹H NMR [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغاهيرتز]: ٢,١٦ - ٢,٢٣ (m), (H١) ٢,٣٢ - ٢,٤٢ (m), (H١) ٢,٨٧ - ٢,٩٥ (m), (H٢) ٤,٢٠ - ٤,٣٠ (m), (H١) ٤,٧٨ - ٤,٥٩ (m), (H٣) ٥,٠٣ - ٥,٠٧ (m), (H١) ٥,٥٤ - ٥,٥٩ (m), (H١) ٦,٦٨ - ٦,٧٣ (m), (H١) ٦,٩٤ - ٧,٣٨ (m), (H١٧) ٧,٧٨ - ٧,٨٣ (m), (H١) ٨,٢٢ - ٨,٣٧ (m), (H١) ٨,٥٠ - ٨,٥٨ (m).

مثال ١٥:

N- [(R٢) - ٢ - ([٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل)] - ٢ - (٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو { - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل { أمينو) - ٢ - فينيل أسيتيل] - L - حمض الأسبرتيك ١٥

تم تذويب (R٢) - ٢ - ([٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أوكسو إيثيل] ثيو { - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل { أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٢ ملليمول) وهيدروكلوريد ثاني ثيث - بيوتيل - L - أسبارتات (٠,٠١١ غم، ٠,٠٣٩ ملليمول) و N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠١٠ غم، ٠,٠٩٧ ملليمول) في CH₂Cl₂ (٣ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول). وبعد ساعة واحدة، تم الحصول على تحوّل كامل لإستر ثيث - بيوتيل المرافق. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. حُرّك مزيج التفاعل لمدة ساعتين وتم تركيز الحمض الناتج. وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان

بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٥ غم، ٠,١٣٠ ملليمول). تم الحصول على تحول كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (٢ مل). أعطى تركيز المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستخدام تدرج من ١٠ - ٤٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشراي متبوعاً بالتجفيف عند التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠١٨ غم، ٧٦%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z: ٧١٥,٧ (M - ١٨). ¹H NMR (CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغاهيرتز]: ٢,٠٠ - ٢,٠٨ (H١, m), ٢,٣١ - ٢,٥٠ (m), ٢,٨٨ - ٢,٩٤ (H٢, m), ٤,١٨ - ٤,٢٢ (H١, m), ٤,٢٧ - ٤,٣٠ (H١, m), ٤,٦٠ - ٤,٧٨ (H٣, m), ٥,٠٣ - ٥,٠٨ (H١, m), ٥,٥٥ - ٥,٦٥ (H١, m), ٦,٩٤ - ٧,٤٠ (H١٧, m), ٨,٢٢ - ٨,٣٩ (H١, m), ٨,٥٠ - ٨,٥٩ (H١, m).

مثال ۱۶ :

[illegible]

تم تذويب (R₂) - ٢ - { } ٤ - (R₃ ، R₂) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - { } ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (٢ - أوكسو إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو) (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠١٠ غم، ٠,٠١٦ مليمول) وهيدروكلوريد ثيـثـ بيوتيل D- فالينات (٠,٠٠٤ غم، ٠,٠٢٠ مليمول) وN - ميثيل - مورفيلين (٠,٠٠٥ غم، ٠,٠٤٩ مليمول) في CH₂Cl₂ (٣ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٧ غم، ٠,٠٢١ مليمول). وبعد ساعة واحدة، تم الحصول على تحول كامل لإستر ثيـثـ بيوتيل المرافق. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٢٥ / ٧٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تم تذويب الراسب في ٣ مل من CH₂Cl₂ و ٠,٥ مل من TFA. حُرِّك مزيج التفاعل لمدة ساعة ونصف ومن ثم تم

تركيزه. وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوّب الحمض الخام في MeOH (٢ مل) وتمت إضافة NaBH_4 (٠,٠٠٢ غم، ٠,٠٦٥ مليمول). تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُردّ التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم (٢ مل). أعطى تركيز المزيج وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستخدام تدرّج من ٢٠-٥٠% CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم كالتطور المتحرك متبوعاً بالتجفيف عند التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٠٤ غم، ٣٤%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٧١٦,٦ (١ - M). $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)، ٤٠٠ ميغاهيرتز: ٠,٨١ - ٠,٨٥ (H٦، m)، ١,٩٨ - ٢,٠٩ (H١، m)، ٢,٨٨ - ٢,٩٣ (H٢، m)، ٣,٩٢ - ٣,٩٨ (H١، m)، ٤,٢٢ - ٤,٣٠ (H١، m)، ٤,٦٠ (H١، d)، ٤,٦٤ (H١، d)، ٤,٧٠ - ٤,٧٨ (H١، m)، ٥,٠٢ - ٥,٠٩ (H١، m)، ٥,٦٢ (H١، d)، ٦,٩٤ - ٧,٤٠ (H١، m)، ٨,١٨ - ٨,٢٢ (H١، m)، ٨,٥٢ (H١، d).

مثال ١٧:

$\text{N} - [2 - (\text{R}_2) - \{ \{ 4 - (\text{R}_3, \text{R}_2) - 1 - (4 - \text{فلورو فينيل}) - 3 - \} \} - 2 - (4 - \text{فلورو})]$ (١٥)
 فينيل - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أستيل] أمينو (٢ - فينيل أستيل] - L - فالين

تم تذويب (٢ - R_2) - $\{ \{ 4 - (\text{R}_3, \text{R}_2) - 1 - (4 - \text{فلورو فينيل}) - 3 - \} \} - 2 - (4 - \text{فلورو فينيل}) - 2 - \text{أوكسو إيثيل} [\text{ثيو}] - 4 - \text{أوكسو أزيديدين} - 2 - \text{يل})$ فينو كسي [أستيل] أمينو (فينيل) حمض الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٢ مليمول) وهيدروكلوريد ثيوت-بيوتيل - L - فالينات (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) و N - ميثيل - مورفيلين (٠,٠١٠ غم، ٠,٠٩٧ مليمول) في CH_2Cl_2 (٤ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٤٢ مليمول). وبعد ساعة واحدة، تم الحصول على تحوّل كامل لإستر ثيوت-بيوتيل المرافق. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات CH_2Cl_2 / EtOAc (٢٥ / ٧٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تم تذويب الراسب في ٣ مل من

الحصول على إستر ثيث - بيوتيل. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة
المتزعة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تم
تذويب الراسب في ٤ مل من CH₂Cl₂ و ١ مل من TFA. حُرِّك مزيج التفاعل لمدة ٣ ساعات
ومن ثم تم تركيزه. وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير
المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوّب الحمض الخام في MeOH (٤ مل) وتمت إضافة
NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٨٩ مليمول). تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق
بعد ٥ دقائق. بُرِّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc
المنظّم (١ مل). تم تركيز مزيج التفاعل وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستخدام
سائل فصل استشرابي من ٢٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc
المنظّم. أعطى هذا المركب المعنون (٠,٠٣٩ غم، ٨٢%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z:
٦٤٥,٥ (١ - M). ¹H NMR [(CD₃)₂SO], ٤,٠٠ ميغاهيرتز: ? ٠,٧٩ (d, H٦),
١,٢١ (H٣, d), ١,٦٩ - ٢,٠٥ (H١, m), ٢,٨٥ - ٢,٩٥ (H٢, m), ٣,٩١ - ٣,٩٧
(H١, m), ٤,٢٢ - ٤,٢٩ (H١, m), ٤,٣٥ - ٤,٤٢ (H١, m), ٤,٤٨ (H١, d),
٤,٥٣ (H١, d), ٤,٧٠ - ٤,٧٨ (H١, m), ٥,٠٢ - ٥,٠٤ (H١, m), ٦,٩٤ - ٧,٣٦
(H١٢, m), ٧,٧٠ - ٧,٧٧ (H١, m), ٨,١٥ (H١, d).

مثال ۲۰:

-N {-(R³، R²)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳-} [۲-(۴-فلورو فینیل)-۲-] {D-ألانیل
هیدروکسی [ایٹیل] ثیو}-۴-أو کسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی] أسیتیل {D-ألانیل
D-ألانین

٢٠ تم تذويب N- [٤ - (R^٢, R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - }] ٢ - (٤ - فلورو فينيل) (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٧٢ مليلمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيوت- ٢ - (أوكسو إيثيل] ثيو) - ٤ - (أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { D- ألانين (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٧٢ مليلمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيوت- بيوتيل D- ألانينات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٨٧ مليلمول) و N- ميثيل مورفيلين (٠,٠٢٢ غم، ٠,٢١٦ مليلمول) و TBTU (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٩٤ مليلمول). وبعد ساعة ونصف، تم

الحصول على إستر ثيث- بيوتيل. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تم تذويب الراسب في ٣ مل من CH₂Cl₂ و ١ مل من TFA. تم الحصول على تحوّل كامل للحمض بعد ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز مزيج التفاعل وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوّب الحمض الخام في MeOH (٤ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٨٩ مليمول). تم الحصول على تحوّل كامل للكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم (١ مل). تم تركيز مزيج التفاعل وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرياً باستخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم كالتطور المتحرك. أعطى التحفيف في حالة التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٩ غم، ٨٦%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z: ٦٢٦,٤ (M) - (١). ¹H NMR [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغا هيرتز]: ١,١٧ - ١,٢٢ (m, H٦), ٢,٨٢ - ٢,٩٦ (m, H٢), ٣,٩٠ - ٣,٩٨ (m, H١), ٤,٢٥ - ٤,٣٥ (m, H٢), ٤,٤٨ - ٤,٥٤ (m, H٢), ٤,٧٠ - ٤,٧٨ (m, H١), ٥,٠٢ - ٥,٠٦ (m, H١), ٦,٩٤ - ٧,٣٧ (m, H١٢), ٧,٨٥ - ٧,٩٢ (m, H١), ٨,١٦ (d, H١).

مثال ٢١:

-N { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } -D- ألانيل
-D- لايسين

٢٠. تم تذويب -N { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } -D- ألانين (٠,٠٤٠ غم، ٠,٠٧٢ مليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيث- بيوتيل N^٦-(ثيث- بيوتوكسي كربونيل) -D- ليسينات (٠,٠٢٩ غم، ٠,٠٨٧ مليمول) و -N- ميثيل مورفيلين (٠,٠٢٢ غم، ٠,٢١٦ مليمول) و TBTU (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٩٤

مليمول). وبعد ساعة ونصف، تم الحصول على تحول كامل إلى الإستر. وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). ثم تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تم تذويب الراسب في ٣ مل من CH₂Cl₂ و ١ مل من TFA وحرك طوال الليل فتشكل الحمض المرافق. تم تركيز مزيج التفاعل وأزيلت الآثار المتبقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان بالتبخير المشترك مع التولوين (٣ مل). وذوب الحمض الخام في MeOH (٣ مل) وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٨٨ مليمول). تم تفاعل الاختزال بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (١ مل). تم تركيز مزيج التفاعل وتنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستخدام تدرج من ١٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. أعطى التحفيف في حالة التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (١٠ ٠,٠٣٩ غم، ٧٩%) كمادة صلبة غير ملونة. M/z: ٦٨٥,١ (١ - M). ¹H NMR [(CD₃)₂SO] ٤٠٠ ميغا هيرتز: ١,٢١ (H³, d), ١,٢٢ - ١,٦٩ (H⁶, m), ٢,٦٢ - ٢,٧٠ (H², m), ٢,٨٢ - ٢,٩٣ (H², m), ٣,٧٨ - ٣,٨٤ (H¹, m), ٤,٢٢ - ٤,٣٣ (H², m), ٤,٤٨ (H¹, d), ٤,٥٢ (H¹, d), ٤,٧٠ - ٤,٧٨ (H¹, m), ٥,٠١ (H¹, m), ٥,٠٦ (H¹, m), ٦,٩٥ - ٧,٣٧ (H^{1,2}, m), ٧,٥٦ - ٧,٦٣ (H¹, m), ٨,٢٧ (H¹, d). (H¹)

مثال ٢٢:

N- [٤- (R³, R²) - ١ - (٤- فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤- فلورو فينيل) - ٢ - { هيدروكسي إيثيل } ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل } فينو كسي [أسيتيل] - D - فاليل - D - سيرين ٢٠

تم تذويب N- [٤- (R³, R²) - ١ - (٤- فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤- فلورو فينيل) - ٢ - { أوكسو إيثيل } ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل } فينو كسي [أسيتيل] - D - فاليل (١١ ملغم، ١٨,٩ ميكرو مول) في DCM (٢ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثي- بيوتيل O-(ثي- بيوتيل) - D - سيرينات (٦,٣ ملغم، ٢٤,٨ ميكرو مول) و N - ميثيل

- مورفيلين (١٠ ميكرو لتر، ٩١ ميكرو مول) وبعد ٥ دقائق، تمت إضافة TBTU (٨،٢ ملغم، ٢٥،٥ ميكرو مول) وحُرِّك مزيج التفاعل، مزيج معلق أبيض، طوال الليل. وتم التأكد من تشكيل الإستر. M/z : ٧٨٠،٥ (H - M). وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وأذيب الراسب في حمض الفورميك (١ مل) وحُرِّك على ٥٠ °س لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأظهرت بيانات تحليل LC-MS تشكيل ناتج إضافة الفورميات من المنتج. M/z : ٦٩٨،٢ (H + M) و ٦٩٦،٢ (H - M). وأزيل حمض الفورميك تحت ضغط منخفض، وتم استعمال التولوين (٣ × ١ مل) للمساعدة في عملية الإزالة. وأذيب هذا الراسب الزيتي أصفر اللون في الميثانول (١ مل) وتمت إضافة ثالث إيثيل أمين (١٥٠ ميكرو لتر، ٠،١٢ مليمول). وحُرِّك مزيج التفاعل لمدة ساعة. تم تحليل الفورميات بالماء؛ M/z :
١٠. ٦٧٠،١ (١ + M) و ٦٦٨،٠ (١ - M). وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٨،٤ ملغم، ٠،٢٢ مليمول) إلى محلول الميثانول. وحُرِّك المزيج لمدة ٥ دقائق. وأضيفت أسيتات الأمونيوم (٧ ملغم) وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود من C8. واستُخدم تدرُّج من ٢٠ - ٥٠% من MeCN في ٠،١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٣،٨ ملغم، ٣٠%). NMR
١٥. H (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMS-d₆): ٠،٨٠ (H٦، d)، ١،٩٥ - ٢،٠٥ (H١، m)، ٢،٨٧ - ٢،٩٣ (H٢، m)، ٣،٤٦ - ٣،٦٠ (H٢، m)، ٣،٨٦ (H١، brs)، ٤،١٩ - ٤،٣٢ (H١، m)، ٤،٥٩ (H٢، br)، ٤،٧٧ - ٤،٦٩ (H٢، m)، ٥،٠٥ (H١، m)، ٦،٩٦ (H٢، d)، ٧،١٨ - ٧،٠٦ (H٤، m)، ٧،٢٠ - ٧،٢٦ (H٢، m)، ٧،٣٠ - ٧،٣٩ (H٤، m).
٢٠. ٧،٧٧ - ٧،٧٠ (H١، brs)، ٧،٩٦ - ٨،٠١ (H١، d). M/z : ٦٧٠،١ (H - M).

مثال ٢٣:

-N- [٤- (R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل] ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينوكسي] أسيتيل} -غلايسيل-D- فالين

تم تذويب N- $\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)]-3-\}$ (2-فلورو فينيل) (4-فلورو فينيل) في الميثانول (2 مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (0.22 غم، 0.34 ملليمول) في الميثانول (2 مل). وتمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتسيل C8 باستعمال 35% من MeCN في 0.1 مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على 0.15 غم (68%) من المركب المعنون. NMR (CD_3COOD) (ميغا هيرتز، 0.90، 0.93، 1.0، 2.0، 2.1، 2.2، 2.3، 2.4، 2.5، 2.6، 2.7، 2.8، 2.9، 3.0، 3.1، 3.2، 3.3، 3.4، 3.5، 3.6، 3.7، 3.8، 3.9، 4.0، 4.1، 4.2، 4.3، 4.4، 4.5، 4.6، 4.7، 4.8، 4.9، 5.0، 5.1، 5.2، 5.3، 5.4، 5.5، 5.6، 5.7، 5.8، 5.9، 6.0، 6.1، 6.2، 6.3، 6.4، 6.5، 6.6، 6.7، 6.8، 6.9، 7.0، 7.1، 7.2، 7.3، 7.4، 7.5، 7.6، 7.7، 7.8، 7.9، 8.0، 8.1، 8.2، 8.3، 8.4، 8.5، 8.6، 8.7، 8.8، 8.9، 9.0، 9.1، 9.2، 9.3، 9.4، 9.5، 9.6، 9.7، 9.8، 9.9، 10.0، 10.1، 10.2، 10.3، 10.4، 10.5، 10.6، 10.7، 10.8، 10.9، 11.0، 11.1، 11.2، 11.3، 11.4، 11.5، 11.6، 11.7، 11.8، 11.9، 12.0، 12.1، 12.2، 12.3، 12.4، 12.5، 12.6، 12.7، 12.8، 12.9، 13.0، 13.1، 13.2، 13.3، 13.4، 13.5، 13.6، 13.7، 13.8، 13.9، 14.0، 14.1، 14.2، 14.3، 14.4، 14.5، 14.6، 14.7، 14.8، 14.9، 15.0، 15.1، 15.2، 15.3، 15.4، 15.5، 15.6، 15.7، 15.8، 15.9، 16.0، 16.1، 16.2، 16.3، 16.4، 16.5، 16.6، 16.7، 16.8، 16.9، 17.0، 17.1، 17.2، 17.3، 17.4، 17.5، 17.6، 17.7، 17.8، 17.9، 18.0، 18.1، 18.2، 18.3، 18.4، 18.5، 18.6، 18.7، 18.8، 18.9، 19.0، 19.1، 19.2، 19.3، 19.4، 19.5، 19.6، 19.7، 19.8، 19.9، 20.0، 20.1، 20.2، 20.3، 20.4، 20.5، 20.6، 20.7، 20.8، 20.9، 21.0، 21.1، 21.2، 21.3، 21.4، 21.5، 21.6، 21.7، 21.8، 21.9، 22.0، 22.1، 22.2، 22.3، 22.4، 22.5، 22.6، 22.7، 22.8، 22.9، 23.0، 23.1، 23.2، 23.3، 23.4، 23.5، 23.6، 23.7، 23.8، 23.9، 24.0، 24.1، 24.2، 24.3، 24.4، 24.5، 24.6، 24.7، 24.8، 24.9، 25.0، 25.1، 25.2، 25.3، 25.4، 25.5، 25.6، 25.7، 25.8، 25.9، 26.0، 26.1، 26.2، 26.3، 26.4، 26.5، 26.6، 26.7، 26.8، 26.9، 27.0، 27.1، 27.2، 27.3، 27.4، 27.5، 27.6، 27.7، 27.8، 27.9، 28.0، 28.1، 28.2، 28.3، 28.4، 28.5، 28.6، 28.7، 28.8، 28.9، 29.0، 29.1، 29.2، 29.3، 29.4، 29.5، 29.6، 29.7، 29.8، 29.9، 30.0، 30.1، 30.2، 30.3، 30.4، 30.5، 30.6، 30.7، 30.8، 30.9، 31.0، 31.1، 31.2، 31.3، 31.4، 31.5، 31.6، 31.7، 31.8، 31.9، 32.0، 32.1، 32.2، 32.3، 32.4، 32.5، 32.6، 32.7، 32.8، 32.9، 33.0، 33.1، 33.2، 33.3، 33.4، 33.5، 33.6، 33.7، 33.8، 33.9، 34.0، 34.1، 34.2، 34.3، 34.4، 34.5، 34.6، 34.7، 34.8، 34.9، 35.0، 35.1، 35.2، 35.3، 35.4، 35.5، 35.6، 35.7، 35.8، 35.9، 36.0، 36.1، 36.2، 36.3، 36.4، 36.5، 36.6، 36.7، 36.8، 36.9، 37.0، 37.1، 37.2، 37.3، 37.4، 37.5، 37.6، 37.7، 37.8، 37.9، 38.0، 38.1، 38.2، 38.3، 38.4، 38.5، 38.6، 38.7، 38.8، 38.9، 39.0، 39.1، 39.2، 39.3، 39.4، 39.5، 39.6، 39.7، 39.8، 39.9، 40.0، 40.1، 40.2، 40.3، 40.4، 40.5، 40.6، 40.7، 40.8، 40.9، 41.0، 41.1، 41.2، 41.3، 41.4، 41.5، 41.6، 41.7، 41.8، 41.9، 42.0، 42.1، 42.2، 42.3، 42.4، 42.5، 42.6، 42.7، 42.8، 42.9، 43.0، 43.1، 43.2، 43.3، 43.4، 43.5، 43.6، 43.7، 43.8، 43.9، 44.0، 44.1، 44.2، 44.3، 44.4، 44.5، 44.6، 44.7، 44.8، 44.9، 45.0، 45.1، 45.2، 45.3، 45.4، 45.5، 45.6، 45.7، 45.8، 45.9، 46.0، 46.1، 46.2، 46.3، 46.4، 46.5، 46.6، 46.7، 46.8، 46.9، 47.0، 47.1، 47.2، 47.3، 47.4، 47.5، 47.6، 47.7، 47.8، 47.9، 48.0، 48.1، 48.2، 48.3، 48.4، 48.5، 48.6، 48.7، 48.8، 48.9، 49.0، 49.1، 49.2، 49.3، 49.4، 49.5، 49.6، 49.7، 49.8، 49.9، 50.0، 50.1، 50.2، 50.3، 50.4، 50.5، 50.6، 50.7، 50.8، 50.9، 51.0، 51.1، 51.2، 51.3، 51.4، 51.5، 51.6، 51.7، 51.8، 51.9، 52.0، 52.1، 52.2، 52.3، 52.4، 52.5، 52.6، 52.7، 52.8، 52.9، 53.0، 53.1، 53.2، 53.3، 53.4، 53.5، 53.6، 53.7، 53.8، 53.9، 54.0، 54.1، 54.2، 54.3، 54.4، 54.5، 54.6، 54.7، 54.8، 54.9، 55.0، 55.1، 55.2، 55.3، 55.4، 55.5، 55.6، 55.7، 55.8، 55.9، 56.0، 56.1، 56.2، 56.3، 56.4، 56.5، 56.6، 56.7، 56.8، 56.9، 57.0، 57.1، 57.2، 57.3، 57.4، 57.5، 57.6، 57.7، 57.8، 57.9، 58.0، 58.1، 58.2، 58.3، 58.4، 58.5، 58.6، 58.7، 58.8، 58.9، 59.0، 59.1، 59.2، 59.3، 59.4، 59.5، 59.6، 59.7، 59.8، 59.9، 60.0، 60.1، 60.2، 60.3، 60.4، 60.5، 60.6، 60.7، 60.8، 60.9، 61.0، 61.1، 61.2، 61.3، 61.4، 61.5، 61.6، 61.7، 61.8، 61.9، 62.0، 62.1، 62.2، 62.3، 62.4، 62.5، 62.6، 62.7، 62.8، 62.9، 63.0، 63.1، 63.2، 63.3، 63.4، 63.5، 63.6، 63.7، 63.8، 63.9، 64.0، 64.1، 64.2، 64.3، 64.4، 64.5، 64.6، 64.7، 64.8، 64.9، 65.0، 65.1، 65.2، 65.3، 65.4، 65.5، 65.6، 65.7، 65.8، 65.9، 66.0، 66.1، 66.2، 66.3، 66.4، 66.5، 66.6، 66.7، 66.8، 66.9، 67.0، 67.1، 67.2، 67.3، 67

مثال ۲۴ :

١٥ (R٢) - هيكسيل حلقي [N - {٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - } - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو - {٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل) أمينو] حمض الأسيتيك

تم تذويب (R2) - هيكسيل حلقي [N- { 4 - (R3, R2) - 1 - (4 - فلورو فينيل) - 3 -
 { 2 - (4 - فلورو فينيل) - 2 - أوكسو إيثيل } ثيو - 4 - أوكسو أزيثيدين - 2 - يل)
 2. فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل) أمينو] حمض الأسيتيك (0.0085 غم، 0.013 مليمول)
 في الميثانول (2 مل). وتمت إضافة NaBH4 (0.006 غم، 0.159 مليمول) وعندما اكتمل
 التفاعل وفقاً LC-MS تمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت
 ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتوسيل
 C8 باستعمال تدرج تدريجي 35%، 40%، ومن ثم 50% من MeCN في 0.1 مولار من

محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٧ غم (٨٢%) من المركب المعنون. NMR (٥٠٠ ميغاهيرتز، CD_3COOD) ١,٣٣ - ١,٠٥ (H٥, d), ١,٨٧ - ١,٦٠ (H٦, m), ٣,٠٧ - ٢,٩١ (m), ٤,٨٦ - ٤,٧٩ (H٢, s), ٤,٦٠ (H١, d), ٤,٣٢ (H٣, m), ٤,٠٦ - ٣,٩٤ (H٢, m), ٤,٩٠ (H١, m), ٤,٩٢ (H٥, d), ٧,٠٣ - ٦,٩٦ (H٥, d), ٧,٠٣ (H٤, m), ٧,٠٣ - ٧,٠٣ (H٤, m), ٧,٠٨ (H٢, brd), ٧,٣١ - ٧,٢٥ (H٢, m), ٧,٣٨ - ٧,٣١ (H٤, m).

مثال ٢٥:

N- [٤- (R٣, R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-]-٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- } -٢- (هيدروكسي إيثيل] ثيو)-٤- أو كسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسيل- ١٠ ٣- (ثالث ميثيل سيليل) ألانين

تم تذويب إيثيل ٣- (ثالث ميثيل سيليل) ألانينات (٢٠ ملغم، ٠,١٠٦، مليمول) في ١,٥ مل Et_3N و $MeOH$ و ٠,٢ مل H_2O وحرك لمدة ٥ أيام. تم تبخير المذيب على ضغط منخفض عند ٤٠ °س. وأضيف ١ مل من Et_3N وبُخّر

تم تذويب N- [٤- (R٣, R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-]-٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- } -٢- (أو كسو إيثيل] ثيو)-٤- أو كسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسين ١٥

٢٠ ملغم، ٠,٠٣٧، مليمول) في ١,٥ مل من DMF جاف. وتمت إضافة N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٠، مل، ٠,١٠٩، مليمول) و TBTU (١٥ ملغم، ٠,٠٤٧، مليمول) وحرك المزيج لمدة ساعة ونصف. تمت إضافة ملح Et_3N من الحمض الأميني المتحلل بالماء أعلاه وحرك المزيج لمدة ٣ ساعات. وتمت إضافة بضع قطرات من الماء وحرك المزيج لمدة ١٥ دقيقة. وتمت

إضافة $MeOH$ (٢ مل) و $NaBH_4$ (مُحَفَّز ١٥ ملغم). وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة ٢٠ ca

ملغم NH_4Ac . وتم ترك المزيج طوال الليل وتمت تنقيته باستخدام HPLC تحضير على عمود من C8. تم استخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من $MeCN$ في ٠,١ - ٠,١٠ مولات من أسيتات الأمونيوم كالتطور المتحرك. تم جمع جزء نقى من المنتج وجفف في حالة التجمد. الكتلة:

١٤,٥ ملغم. تم وضع المادة الصلبة في فرن مُفرغ من الهواء على ٤٠ °س لمدة ٥ ساعات.
M/z : ٦٨٤ (١ - M) NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMS-d₆) ٨,٢٣ (t, H١)، ٧,٨٨ -
٧,٩٨ (m, H١)، ٧,٣٨ - ٧,٣٠ (m, H٤)، ٧,٢٥ - ٧,٢٠ (m, H٢)، ٧,١٨ - ٧,٠٥ (m, H١)،
٦,٩٨ (d, H٢)، ٥,٠٧ - ٥,٠٢ (m, H١)، ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (m, H١)،
٤,٥١ (s, H٢)، ٤,٣٣ - ٤,٢٤ (m, H١)، ٤,١٥ - ٤,٠٥ (m, H١)، ٣,٨٠ - ٣,٦٥ (m, H١)،
٢,٩٨ - ٢,٨٢ (m, H٢)، ١,٠٣ - ٠,٨٥ (m, H٢)، ٠,٠٤ (s, H٩).

مثال ٢٦:

-N { [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] } - ٢ - { [٤ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -] }
هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - { ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل } فينو كسي [أستيل] غلايسين -
D - تيروسين ١٠

تم تحريك ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٤ - (٤ - فلورو بيترول) ميثيل
ثيو] - ٤ - { [٤ - (N - كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي] فينيل } أزيديدين - ٢ - ون
(٠,٠٢٢٧ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول)، و (R) - تيروسين ثيث - بيوتيل إستر (٠,٠١٤٤ غم،
٠,٠٦١ ملليمول)، و N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ ملليمول) في DCM (٢
مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ ملليمول) وحرك
المزيج طوال الليل. وتمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد مرور
ساعتين كان التميّه قد اكتمل. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب
باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 باستعمال تدرّج ٥ - ١٠٠% من
MeCN في ٠,١٥ مولار من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل
الاستشرابي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تمت إذابة المركب (M/z ٧٠٤,١) في
الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٤ غم، ٠,١٠٥ ملليمول) وعندما اكتمل
التفاعل تمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض
وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 باستعمال
٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل

الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٢١ غم (٧١%) من المركب المعنون. NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، CD_3COOD) ٣,١٠ - ٢,٨٥ (٣,١٠، (H٤، m)، ٣,٩٠، (H٢، ABq)، ٤,٠٣، (H٠,٥، d)، ٤,٠٥، (H٠,٥، d)، ٤,٥١، (H١، dd)، ٤,٥٥، (ABq)، ٤,٧٩ - ٤,٨٤ (H٢، m)، ٤,٨٩، (H١، m)، ٤,٩٠، (H٠,٥، d)، ٤,٩٠، (H٠,٥، d)، ٦,٦٢، (H٦، m)، ٧,٣٧ - ٧,٢٥، (H٨، m)، ٧,٠٥ - ٦,٩٥، (H٢، m)، ٦,٦٧.

مثال ٢٧:

-N- [٤- (R٣، R٢)-١- (٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو]-٤- أوكسو أزيثدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين -D- برولين

١٠. تم تحريك ٣- (R)- ٤- (R)- ١- (٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو بيترول) ميثيل ثيو]-٤- [٤- (N- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي] فينيل { أزيثدين-٢- ون (٠,٠١٩٧ غم، ٠,٠٣٦ مليمول)، و (R)- برولين ثيث-بيوتيل إستر (٠,٠١١٨ غم، ٠,٠٦٩ مليمول)، و N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ مليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) وحرك المزيج طوال الليل. وتمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد مرور ساعتين كان التميّه قد اكتمل. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 باستعمال تدرج ٥- ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥ مولار من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تمت إذابة المركب (٦٣٨,٠٨ M/z) في الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٠٤ غم، ٠,١٠٦ مليمول) وعندما اكتمل التفاعل تمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٢٠ غم (٨٥%) من

المركب المعنون. NMR (δ في CD₃COOD، ٤٠٠ ميغاهيرتز) : (H١ ، m) ١،٩٤ - ١،٨٠
 (H٢ ، m) ٣،٠٦ - ٢،٩٠ ، (H١ ، s ، m) ٢،٣٥ - ٢،١٢ ، (H١ ، s ، m) ٢،١٠ - ١،٩٤
 - ٤،١٤ ، (H١ ، s ، m) ٤،٠٧ - ٤،٠٠ ، (H٠ ، s ، d) ٣،٨٥ ، (H٢ ، m) ٣،٦٧ - ٣،٤٩
 ، (H١١ ، s) ٤،٥٧ ، (H٠ ، s ، brd) ٤،٤١ ، (H٠ ، s ، dd) ٤،٣٥ ، (H١ ، m) ٤،٢٤
 ، (H٠ ، s ، d) ٤،٩١ ، (H٠ ، s ، d) ٤،٨٩ ، (H١ ، m) ٤،٨٤ - ٤،٧٨ ، (H١ ، s) ٤،٥٩
 . (H٦ ، m) ٧،٣٨ - ٧،٢٥ ، (H٦ ، m) ٧،٠٨ - ٦،٩٥

مثال ۲۸ :

۱۰. -L- ثریونین

تم تلذبيب N- [٤- (R٣, R٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } ٢- (٤- فلورو فينيل)
- ٢- (أو كسو إيثيل [ثيو { ٤- (أو كسو أزيثيدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -
L- ثريونين (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٢٢ مليمول) في الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄)
٠,٠٠٣ غم، ٠,٠٧٩ مليمول) وعندما اكتمل التفاعل تمت إضافة بضع قطرات من حمض
الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC
تحضيرى على عمود من كروماسيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من
محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد،
تم الحصول على ٠,٠١٢ غم (٨٥%) من المركب المعنون. NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز،
(CD₃COOD) ١,١٤ (H٣, d)، ٢,٩١-٣,٠٧ (H٢, m)، ٤,٠٠-٤,٠٨ (H٣, m)،
٤,٢١-٤,٣٠ (H١, m)، ٤,٣٥ (H١, d)، ٤,٦٠ (H٢, s)، ٤,٧٨-٤,٨٥ (H٣, m)،
٤,٨٩ (H١, d)، ٤,٩١ (H٠, s)، ٦,٩٦-٧,٠٣ (H٤, m)، ٧,٠٤-٧,٠٨ (H٦, m).

مثال ٢٩:

-N- { [٤- (R^٢, R^٣)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو } -٤- أوكسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل } غلايسيل -D- لايسين

٥. تم تحريك ٣- (R)-٤- (R)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٤- (٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-٤- { [٤- (N- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي] فينيل } أزيديدين-٢- ون (٠,٠٢٠٩ غم، ٠,٠٣٩ مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث-بيوتيل N^٥- (ثيث-بيوتوكسي كربونيل)-D- لايسينات (٠,٠٢٠٥ غم، ٠,٠٦٠ مليمول)، و N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ مليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) وحرك المزيج طوال الليل. وتمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد مرور ساعتين كان التميّه قد اكتمل. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتسيل C8 باستعمال تدرّج ٥- ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥ مولار من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تمت إذابة المركب (٦٦٩, ١٣ M/z) في الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٥ غم، ١٣٢ مليمول) وعندما اكتمل التفاعل تمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتسيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٢٠ غم (٨٣%) من المركب المعنون. NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز، CD₃COOD) (H^١, m) ١,٩٣ - ١,٨٤، (H^٣, m) ١,٧٤ - ١,٥٦، (H^٢, m) ١,٤٧ - ١,٣٤، (H^٤, m) ٣,٠٧ - ٢,٨٤، (H^٢, ABq) ٣,٩٤، (H^٥, d) ٤,٠٢، (H^٥, d) ٤,٠٥، (H^١, dd) ٤,٢٧، (H^٢, s) ٤,٦١، (H^١, m) ٤,٨٥ - ٤,٧٩، (H^١, d) ٤,٩٠، (H^٥, d) ٤,٩١، (H^٥, d) ٦,٩٥ - ٧,٠٨، (H^٦, m) ٧,٣٨ - ٧,٢٤، (H^٦, m).
١٥. ١٠. ٢٠.

مثال ٣٠:

-N { -٤ - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - }
هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] - غلايسيل
-L- أسباراجين

٥. تم تذويب -N { -٤ - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - }
- ٢ - أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل -
-L- أسباراجين (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣١ مليمول) في الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄
(٠,٠٠٤ غم، ٠,١٠٦ مليمول) وعندما اكتمل التفاعل وفقاً لـ LC-MS تمت إضافة بضع
قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب
١٠. باستخدام HPLC تحضيري على عمود من كروماتيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في
٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف
في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠١٦ غم (٨٠%) من المركب المعنون. NMR (٤٠٠
ميغاهيرتز، CD₃COOD) ٢,٦٢ (H^١، dd)، ٢,٧٣ (H^١، dd)، ٣,٠٧ - ٢,٩٠ (H^١، m)،
(H^٢، ٣,٨٩ - ٤,٠٨ (H^٣، m)، ٤,٥٥ (H^١، dd)، ٤,٦٠ (H^٢، ABq)، ٤,٧٨ -
١٥. ٤,٨٥ (H^١، m)، ٤,٩٠ (H^٠، d)، ٤,٩٢ (H^٠، d)، ٦,٩٦ - ٧,٠٩ (H^٦، m)،
٧,٢٤ - ٧,٣٨ (H^٦، m).

مثال ٣١:

-N { -٤ - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - }
هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] - غلايسيل
-L- ميثيونين ٢٠.

التحصد، تم الحصول على ٠,٠١٤ غم (٩٣%) من المركب المعنون. NMR (٥٠٠ ميغا هيرتز، CD_3COOD) ٠,٩٣ (H٣, d)، ٠,٩٥ (H٣, d)، ٢,١٢ - ٢,٢٢ (H١, m)، ٢,٩١ - ٣,٠٧ (H٢, m)، ٣,٧٥ (H١, s)، ٣,٧٦ (H١, s)، ٣,٩٤ - ٤,٠٦ (m)، ٤,٣٣ (H٣, d)، ٤,٦٠ (H٢, s)، ٤,٦٠ (H٢, s)، ٤,٧٢ - ٤,٧٨ (H١, m)، ٤,٨١ - ٤,٨٨ (H١, m)، ٦,٧٩ - ٦,٨٣ (H٢, m)، ٦,٩٧ - ٧,٠٨ (H٤, m)، ٧,٣٦ - ٧,٢٠ (H٦, m).

مثال ٣٣:

N- {٤- (R٣, R٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤- أوكسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - D - ليوسين ١٠

تم تحريك مزيج من ٣- (R) - ٤- (R) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- [٤- فلورو بيتروليل) - ٢- (ميثيل ثيو) - ٤- {٤- (N- (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي) فينيل} أزيثدين - ٢- ون (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٨ ملليمول)، وهيدروكلوريد ثيت-بيوتيل D- لوسينات (٠,٠١٠ غم، ٠,٠٤٥ ملليمول)، و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٠٩٢ مل، ٠,٠٨٣ ملليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٢ غم، ٠,٠٣٧ ملليمول) وحرك المزيج طوال الليل. وتمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (١,٠ مل) وبعد مرور ساعتين أزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود من كروماسيل C8 باستعمال تدرج ٥ - ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥% من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تمت إذابة المركب (٦٥٤,٢٥ M/z) في الميثانول (٢ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٠٥ غم، ٠,١٣٢ ملليمول) وحرك التفاعل لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود من كروماسيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف

في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠١٤ غم (٧٦%) من المركب المعنون. NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، CD_3COOD) ٠,٩٤ - ٠,٩٠ (H٦، m) ١,٧٤ - ١,٥٢ (H٣، m) ٢,٩٠ - ٢,٩٠ (H٣، m) ٣,٠٧ (H٢، m) ٣,٩٧ (H٢، s) ٤,٠٢ (H٠,٥، d) ٤,٠٤ (H٠,٥، d) ٤,٤٠ (H٠,٥، d) ٤,٤٢ (H٠,٥، d) ٤,٥٩ (H٢، s) ٤,٧٨ - ٤,٨٤ (H١، m) ٤,٨٩ (H١، m) ٤,٩١ (H٠,٥، d) ٦,٩٥ - ٧,٠٨ (H٦، m) ٧,٣٧ - ٧,٢٤ (H٦، m).

مثال ٣٤:

-N - [٤] - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - هيدروكسي - ٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل [فينوكسي] أسيتيل {غلايسيل -D- لايسين

١٠. تم تحريك ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - هيدروكسي - ٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل [فينوكسي] أسيتيل {غلايسين (٠,٠١٧٧ غم، ٠,٠٣٢ ملليمول)، وهيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -N^٦ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- لايسينات (٠,٠١٤١ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول)، و -N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٠٦ مل، ٠,٠٩٦ ملليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٣ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول) وحرك المزيج لمدة ساعتين. وأضيف المزيد من هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -N^٦ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- لايسينات (٠,٠٠٤ غم، ٠,٠١٢ ملليمول) بعد نصف ساعة. كما تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٢٥ ملليمول) وحرك لـ ١٠ دقائق إضافية. وتمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد مرور ٣ ساعات أزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود من كروماتسيل C8 باستعمال تدرج ٥ - ١٠٠% من MeCN في ١٥، ١% من ١ - مولات من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تمت إذابة المركب (٦٨١، ٤ M/z) الوسطي في الميثانول (٣ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٠٨ غم، ٠,٢١١ ملليمول) وعندما اكتمل التفاعل تمت إضافة
- ٢٠.

بضع قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 باستعمال ٣٥% من MeCN في ١,٠ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٢٠ غم (٩١%) من المركب المعنون. NMR (٥٠٠) ميغا هيرتز، CD_3COOD (١,٤١ - ١,٥٢ (m, H_2), ١,٥٨ - ١,٧٨ (m, H_3), ١,٩٠ - ٢,٠٢ (m, H_1), ٢,٨٦ - ٣,٠٨ (m, H_4), ٣,٧٦ (s, H_1), ٣,٧٧ (d, H_1), ٣,٩٠ - ٤,٠٦ (m, H_3), ٤,٤٨ (dd, H_1), ٤,٦٠ - ٤,٦٢ (m, H_2), ٤,٧٣ - ٤,٧٨ (m, H_1), ٤,٨٣ - ٤,٨٩ (m, H_1), ٦,٨٠ - ٦,٨٤ (m, H_2), ٦,٩٨ - ٧,٠٨ (m, H_4), ٧,٢١ - ٧,٣١ (m, H_4), ٧,٣٦ - ٧,٣١ (m, H_2), ٨,٢٠ (d, NH), ٨,٥٤ (t, NH).

مثال ٣٥:

N^2 - [٤] - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢] - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (هيدروكسي إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - L - غلوتامينيل - D - فينيل ألانين

١٥ تم تدوير N^2 - [٤] - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - [٢] - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (هيدروكسي إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - L - غلوتامين (٠,٠١٥ غم، ٠,٢٤٤ مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث - بيوتيل - D - فينيل ألانينات (٨ ملغم، ٠,٣١٠ مليمول) و - N - ميثيل مورفولين (١٠ ملغم، ٠,٠٩٩ مليمول) في كلوريد الميثيلين (٠,٥ مل). وتمت إضافة TBTU (١٠ ملغم، ٠,٣١٣ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بُخّر المذيب وأذيب الراسب في حمض الفورميك (٠,٥ مل). سُخّن المزيج لـ ٤٥ - ٥٠ °س وحُرك عند درجة الحرارة هذه لمدة ٦ ساعات. تم تبخير مزيج التفاعل تحت ضغط منخفض، أُضيف الميثانول (٥ مل) وبُخّر. وتمت إذابة الراسب في الميثانول (١ مل). وأضيفت قطرتين من TFA وحُرك المزيج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. تم تبخير المذيب وتمت تنقية الراسب

باستخدام HPLC تحضيرى باستعمال محلول أسيتونيتريل/ أسيتات الأمونيوم المنظم (٤٠:٦٠) كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ١٢ ملغم (٦٤%) من المركب المعنون. $^1\text{H-NMR}$ (٣٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ١,٩٧ - ١,٥٥ (m), ٤,٦٦ - ٤,٢٠ (H٤, m), ٣,١٠ - ٢,٧٧ (H٤, m), ٤,٣٨ - ٤,٢٠ (H٣, m), ٤,٤٩ (H٢, s), ٤,٦٦ - ٤,٢٠ (H٤, m), ٤,٧٨ (H١, m), ٥,٠٧ - ٤,٩٩ (H١, m), ٦,٧٠ (H١, s), ٦,٨٨ - ٧,٤٠ (m), ٨,٠٠ - ٨,٢٠ (H١٩, m).

مثال ٣٦:

$\text{N}^2 - \{ \text{R}^3, \text{R}^2 \} - ١ - (٤ - \text{فلورو فينيل}) - ٣ - \{ ٢ - (٤ - \text{فلورو فينيل}) - ٢ \}$
(هيدروكسي إيثيل] ثيو} - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسيل - L - غلوتامينيل - D - تيروسين ١٠

تم تذويب $\text{N}^2 - \{ \text{R}^3, \text{R}^2 \} - ١ - (٤ - \text{فلورو فينيل}) - ٣ - \{ ٢ - (٤ - \text{فلورو فينيل}) - ٢ \}$ في ١٤ ملغم (١٠ ملغم، ٠,٠٤٢١ ملليمول) و N-ميثيل مورفولين (١٤ ملغم، ٠,١٣٨ ملليمول) في كلوريد الميثيلين (٠,٥ مل). وتمت إضافة TBTU (١٤ ملغم، ٠,٠٤٣٦ ملليمول) وتم تحريك المزيج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. بُخِّر المذيب وأذيب الراسب في حمض الفورميك (١ مل). تم تحريك المزيج على ٤٥ - ٥٠ °C لمدة ٤ ساعات ومن ثم بُخِّر تحت ضغط منخفض. أُضيف الميثانول (١٠ مل) وُبَخِّر. وتمت إذابة الراسب في الميثانول (٢ مل). وأضيفت ٣ قطرات من TFA وحُرِّك المزيج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. تم تبخير المذيب وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستعمال محلول أسيتونيتريل/ أسيتات الأمونيوم المنظم (٤٠:٦٠) كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ١٥ ملغم (٥٤%) من المركب المعنون. $^1\text{H-NMR}$ (٣٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ١,٦٠ - ٢,٠٠ (H٤, m), ٤,٤٩ (H٣, m), ٤,٣٥ - ٤,٢٢ (H١, m), ٤,١٨ - ٤,٠٩ (H٤, m), ٣,٠ - ٢,٦٩ (H٤, m).

(H٢, s) ٤,٦٥ - ٤,٧٨ (H١, m) ٤,٩٧ - ٥,٠٨ (H١, m) ٦,٥٦ (d, H٢) ,
(H١, s) ٦,٧٠ - ٦,٨٦ (H١٨, m) ٧,٤٠ - ٧,٧٧ (H١, m) ٧,٩١ (d, H١) ٨,١٢ ,
(H١, bs) ٩,١٠ .

مثال ٣٧:

٥ -N { [٤- (R٣, R٢)) -١- (٤-كلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤-كلورو فينيل) -٢- }
(هيدروكسي إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل } غلايسيل -
٣- هيكسيل حلقي-D-ألانين

تم تذويب N - { [٤- (R٣, R٢)) -١- (٤-كلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤-كلورو فينيل) -٢- }
فينيل) -٢- (أوكسو إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل }
١٠ غلايسين (٢٠ ملغم، ٠,١٩٨ مليمول) في كلوريد الميثيلين (٠,٥ مل). وتمت إضافة
TBTU (١٧ ملغم، ٠,٠٥٣٠ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة
الغرفة. وتمت إضافة ٣- هيكسيل حلقي-D-ألانين (٩ ملغم، ٠,٠٥٢٦ مليمول)
واستمر التحريك لمدة ساعة على درجة حرارة الغرفة. بُخّر المذيب وأذيب الراسب في
الميثانول (٠,٥ مل). وأضيف NaBH٤ (١٠ ملغم، ٠,٢٦٤ مليمول) وحُرك المزيج لمدة ١٥
١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيفت ٣ قطرات من حمض الأسيتيك لمزيج التفاعل. تم
فصل المنتج باستخدام HPLC تحضيرى باستعمال محلول أسيتونيتريل/ أسيتات الأمونيوم المنظم
(٤٥: ٥٥) كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٣
ملغم (١٢%) من المركب. تم تحليل المنتج بواسطة LC/ ميكروماس Q أسلوب TOF ميكرو
MS. M/z: ٧٢٨, ١٩٧٣ (الكتلة المحسوبة ٧٢٨, ١٩٦٤).

٢٠ مثال ٣٨:

-N { [٤- (R٣, R٢)) -١- (٤-فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤-فلورو فينيل) -٢- }
(هيدروكسي إيثيل] ثيو { -٤- أوكسو أزيثيدين -٢- يل) فينو كسي [أسيتيل } غلايسيل -
٣- هيكسيل حلقي-D-ألانين

تم تذويب N - { [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } في DMF (٠,٥ مل). وتمت إضافة TBTU (٢٣ ملغم، ٠,٠٧١٧ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة ٣ - هيكسيل حلقي - D - ألانين (١٥ ملغم، ٠,٠٨٧٦ مليمول) واستمر التحريك طوال الليل على درجة حرارة الغرفة. بُخّر المذيب تحت ضغط منخفض وأذيب الراسب في الميثانول (١ مل). وأضيف NaBH₄ (١٠ ملغم، ٠,٢٦٤ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيفت ٣ قطرات من حمض الأسيتيك لمزيج التفاعل. تم فصل المنتج باستخدام HPLC تحضيري باستعمال محلول أسيتونيتريل / أسيتات الأمونيوم المنظم (٤٠ : ٦٠) كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ١٩ ملغم (٤٩%) من المركب المعنون. ¹H-NMR (٣٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٠,٦٨ - ٠,٩٣ (H^٢، m)، ١,٠ - ١,٧٥ (H^{١١}، m)، ٢,٧٨ - ٣,٠٠ (H^٢، m)، ٣,٧٣ (H^٢، s)، ٤,٠٠ - ٤,١٤ (H^٢، m)، ٤,٢٣ - ٤,٣٥ (H^١، m)، ٤,٥١ (H^٢، s)، ٤,٦٥ - ٤,٧٨ (H^١، m)، ٤,٩٩ (H^١، m)، ٥,٠٩ (H^١، m)، ٦,٩٠ - ٧,٤٤ (H^{١٢}، m)، ٧,٧٢ - ٧,٨٦ (H^١، m)، ٨,٢٦ (H^١، t).

مثال ٣٩:

N - { [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } (هيدروكسي إيثيل ثيو) - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينوكسي [أسيتيل } غلايسيل - L - فينيل ألانين ٢٠

تم تذويب N - { [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } (أوكسو إيثيل ثيو) - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينوكسي [أسيتيل } غلايسيل - L - فينيل ألانين (٧ ملغم، ٠,٠١٠ مليمول) في ١,٥ مل من MeOH وتمت إضافة NaBH₄ (٢ ملغم، ٠,٠٥٣ مليمول). وأظهر LC/MS ca ١٥% من المادة البادئة. تم

تخفيف المزيج بـ H_2O وتمت تنقيته باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8 (300×25 ملم). وتم استخدام تدرج من ٢٠% إلى ٤٠% من MeCN في ٠,١ مولار من أسيتات الأمونيوم كالتطور المتحرك. تم جمع أجزاء المنتج وتم تركيزها بشكل جزئي. تم تخفيف المزيج في حالة التجمد ليعطي ٢ ملغم (٢٩%). M/z : ٦٨٨ (M-١). NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، MeOD): ٧,٣٦ - ٦,٩٥ (H١٧، m)، ٤,٩٠ (H١، dd)، ٤,٥٣ - ٤,٥٩ (H٤، m)، ٤,٠٣ (H١، dd)، ٣,٩٠ (H٢، q)، ٣,١٧ (H١، dd)، ٢,٩٠ - ٣,٠٥ (H٣، m).

مثال ٤٠:

N- [٤- (R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - ٤- ميثيل ليوسين ١٠.

تم تذويب ثيث- بيوتيل N- [٤- (R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-٤- ميثيل ليوسين (مُحَفِّز ٢٦ ملغم، ٠,٣٦ مليمول) في ١,٥ مل من حمض الفورميك وسُخِّنَ على ٤٠ °م لمدة ساعة ونصف. وبُخِّرَ حمض الفورميك على ضغط منخفض. وتم التأكد من الحمض الوسطي عن طريق تحليل LC/ MS. ١٥

M/z : ٦٦٨. وتمت إذابة المزيج الخام في ٢ مل من MeOH. وتمت إضافة $NaBH_4$ (١٥ ملغم، ٠,٤٠ مليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة NH_4Ac (٣٠ ملغم). تم تخفيف المزيج بـ ١ مل من H_2O وتمت تنقيته باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8 (300×25 ملم). وتم استخدام تدرج من ٢٠% إلى ٤٠% من MeCN في ٠,١ مولار من أسيتات الأمونيوم كالتطور المتحرك. و أعطى تخفيف المزيج في حالة التجمد ٣٦ ملغم من المادة الصلبة البيضاء وأظهرت NMR وجود الماء وHOAc. تم تخفيف المنتج في فرن مفرغ من الهواء لمدة ساعة ونصف على ٤٠ °س. الكتلة ١٣ ملغم (٥٢%). M/z : ٦٦٨ (M-١). NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٨,٢٢ (H١، t)، ٧,٥٣ - ٧,٦٥ (H١، m)، ٧,٣٨ - ٧,٣٠ (H٤، m)، ٧,٢٥ - ٧,٢٠ (H٢، m)، ٧,١٧ - ٧,٠٥ (H٣، m) ٢٠.

(H٤) ٦,٩٨ (H٢, d) ٥,٠٢ - ٥,٠٦ (H١, m) ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (H١, m) ٤,٥١ (H٤, s) ٤,٣٢ - ٤,٢٤ (H١, m) ٤,٠٩ - ٤,٠١ (H١, m) ٣,٧٧ - ٣,٦٠ (H١, m) ٢,٩٨ - ٢,٨٢ (H٢, m) ١,٦٤ (H١, dd) ١,٣٣ (H١, dd) ٠,٨٣ (s) (H٩).

٥. مثال ٤١:

-N { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } -D (هيدروكسي إيثيل] ثيو { -٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] -D سيريل -D فينيل ألانين

١٠. تم تحريك محلول من N - { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } -D (هيدروكسي إيثيل] ثيو { -٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] -D سيرين (مزيج ثنائي الزمائر الفراغية) (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠١٤ ملليمول)، وهيدروكلوريد إستر -D فينيل ألانين - ثيث - بيوتيل (٠,٠٠٥ غم، ٠,٠١٨ ملليمول) وN-ميثيل مورفولين (٠,٠٠٦ مل، ٠,٠٥٥ ملليمول) في DCM (٣ مل) وحرك لمدة ٥ دقائق على درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٢٥ ملليمول). وبعد ٣ أيام كان التحوّل إلى الإستر (٧٧٦,١ M/z) قد اكتمل وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الراسب في حمض الفورميك (٣ مل) وحرك المزيج على درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٥ ساعة. تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض و أذيب الراسب في MeOH (٤ مل) و TEA (١ مل). وتم تحريك المحلول على ٤٠ °س لمدة ٦ ساعات. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تجفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٥ غم (٥٣% إنتاجية) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z: ٧٢٠,١. 1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٧٨ - ٢,٩٦ (H٣, m) ٣,٠٣ - ٣,١١ (H١, m) ٣,٤٤ - ٣,٦٠ (H٢, m) ٤,٢٠ - ٤,٣٦ (H٣, m) ٤,٥١ (H٢, s) ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١, m)
- ٢٠.

(H١ ، m) ٥,٠٦ - ٥,٠١ ، (H١ ، bs) ٥.٧٠ ، (H١ ، m) ٦,٩٨ - ٦,٩٠ ، (H٢ ، m) ٧,٠٥ - ٧,٠٠ ،
(H١١ ، m) ٧,٢٥ - ٧,٢٩ ، (H١١ ، m) ٧,٣٧ - ٧,٨٤ ، (H٢ ، m) ٨,٠٠ .

مثال ٤٢:

-N { -٤ } - (R٣ ، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - { -٢ } - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
٥ (هيدروكسي إيثيل] ثيو) - ٤ - (أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D -
سيريل -D - سيرين

تم تحريك محلول من N - { -٤ } - (R٣ ، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - { -٢ } - (٤ -
فلورو فينيل) - ٢ - (هيدروكسي إيثيل] ثيو) - ٤ - (أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل {
أسيتيل { -D - سيرين (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠١٤ مليمول)، وهيدروكلوريد إستر O - ثيوت -
١٠ بيوتيل - D سيرين ثيوت - بيوتيل (٠,٠٠٥ غم، ٠,٠١٤ مليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠٠٦ مل، ٠,٠٥٥ مليمول) في DCM (٣ مل) وحرك لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٢٥ مليمول). وبعد ٣ أيام كان التحول إلى الإستر (٧٧٢,٥ M/z) قد
اكتمل وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الراسب في حمض الفورميك (٣ مل) وحرك المزيج على درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٦ ساعة. تم تركيز المزيج تحت ضغط
١٥ منخفض وأذيب الراسب في MeOH (٤ مل) و TEA (١ مل). وتم تحريك المحلول على ٤٠
س لمدة ٦ ساعات. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام
HPLC تحضيرية باستخدام تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ - مولات من
أسيتات الأمونيوم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تجفيف المزيج في حالة التجمد، تم
الحصول على ٠,٠٠٥ غم (٢٠% إنتاجية) من المركب المعنون. M/z: ٦٦٠,١. 1H NMR
٢٠ (٤٠٠ ميغاهيرتز، DMSO): ٢,٦٣ - ٢,٩٥ ، (H٢ ، m) ٣,٤٢ - ٣,٦٦ ، (H٤ ، m) ٤,٠١ - ٤,٢٥ ، (H١ ، m) ٤,٣١ - ٤,٣٩ ، (H١ ، m) ٤,٥٤ ،
(H١ ، bs) ٥,٦٨ - ٥,٧٦ ، (H١ ، m) ٥,٠٢ - ٥,٠٦ ، (H١ ، bs) ٥,٦٨ ، (H٢ ، ABq) ٧,٠٠ - ٧,٠٥ ، (H٢ ، m) ٧,١٨ - ٧,٢٦ ، (H٢ ، m) ٧,٢٩ - ٧,٣٩ ، (H٤ ، m) ٧,٧٤ - ٧,٨١ ، (H١ ، d) ٧,٩٩ .

مثال ٤٣:

-N { [٤- (R^٣, R^٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل } غلايسيل -
٢- بيوتيل نور ليوسين

٥. تم تذويب -N { [٤- (R^٣, R^٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- (أوكسو إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل } غلايسيل-٢- بيوتيل نور ليوسين (٩ ملغم، ٠,٠١٢ ملليمول) في ٣ مل من MeOH وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٧ غم، ٠,١٨٥ ملليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم أضيف محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٠,١ مولار، ٣ مل) وأزيلت أكثرية الميثانول تحت ضغط منخفض. وتمت تنقيته الباقي من المحلول باستخدام HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ٢٠% إلى ٤٠% من MeCN في ٠,١ مولار من أسيتات الأمونيوم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تجفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٨ غم (٩٤%) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z: ٧١٢,١. ¹H NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز، DMSO): ٠,٧٣ - ٠,٨٣ (H٦, m), ٠,٨٩ - ١,٢٢ (H٨, m), ١,٥٩ - ١,٧١ (m), ١,٩٤ - ٢,٠٦ (H٢, m), ٢,٨٣ - ٢,٩٦ (H٢, m), ٣,٧٣ (H٢, d), ٤,٢٣ (H٢, m), ٤,٢٨ (H١, m), ٤,٥١ (H٢, s), ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (H١, m), ٥,٠٢ - ٥,٠٧ (H١, m), ٥,٦٨ (H١, bs), ٦,٩٤ - ٧,٠٠ (H٢, m), ٧,٠٥ - ٧,١٨ (H٤, m), ٧,١٩ (H١, m), ٧,٢٦ (H٢, m), ٧,٣٩ - ٧,٢٩ (H٢, m), ٧,٥٣ (H٤, m), ٨,٣٠ - ٨,٣٦ (H١, m). (H١)

٢. مثال ٤٤:

-N { [٤- (R^٣, R^٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { [٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل } غلايسيل -
S- ميثيل-L- سيستين

- تم تحريك محلول من N - { ٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أوكسو إيثيل) ثيو } - ٤ - (أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٨ ملليمول)، ثيـث - بيوتيل - S - ميثيل - L - سيستينات (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٧٣ ملليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ ملليمول) في DCM (٥ مل) وحرك لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة TBTU (٠,٠١٣ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول). وبعد ٢٠ ساعة، كان التحوّل إلى الإستر (M/z ٧١٤,١) قد اكتمل وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الراسب في حمض الفورميك (٣ مل) وحرك المزيج على درجة حرارة ٤٠ °س لمدة ٢٢ ساعة. خُفّف المزيج مع التولوين (٢ مل) وأزيل المذيب مرة أخرى تحت ضغط منخفض. وأُذيب الراسب في MeOH (٤ مل) وتمت إضافة NaBH₄ بكميات قليلة للمحلول (بشكل إجمالي ٠,٠٣٥ غم، ٠,٩٢٥ ملليمول) حتى يكتمل تفاعل الاختزال. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠١٣ غم (٧٢% إنتاجية) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z: ٦٦٠,٣. 1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٦٦ - ٢,٧٤ (H¹, m), ٢,٨٢ - ٣,٠٢ (H³, m), ٣,٦٧ - ٣,٨٢ (H², m), ٤,٠٢ - ٤,١٢ (H¹, m), ٤,٢٤ - ٤,٣١ (H¹, m), ٤,٥٢ (H¹, m), ٤,٦٨ - ٤,٧٧ (H², s), ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H¹, m), ٦,٩٥ - ٧,٠٢ (H², m), ٧,٠٥ - ٧,١٨ (H⁴, m), ٧,١٩ - ٧,٢٦ (H², m), ٧,٢٩ - ٧,٤٠ (H⁴, m), ٧,٧٣ - ٧,٨٢ (H¹, m), ٨,٣٠ - ٨,٣٧ (H¹, m).

مثال ٤٥:

- N - { ٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (هيدروكسي إيثيل) ثيو } - ٤ - (أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين - L - أيزو ليوسين

- تم تحريك محلول من N - $\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3- \{2- (4- \text{فلورو فينيل})-2- \text{أوكسو إيثيل}] \text{ثيو}-4- \text{أوكسو أزيديدين}-2- \text{يل}) \text{فينوكسي}] \text{أسيتيل} \{ \text{غلایسین} (0,015 \text{ غم}, 0,028 \text{ مليمول}), \text{هيدروكلوريد إستر L- أيزو ليوسين} -t \text{ بيوتيل} (0,008 \text{ غم}, 0,036 \text{ مليمول}) \text{ و N- ميثيل مورفولين} (0,012 \text{ مل}, 0,109 \text{ مليمول}) \text{ في DCM} (5 \text{ مل}) \text{ وحرك لمدة } 5 \text{ دقائق. تمت إضافة TBTU} (0,012 \text{ غم}, 0,036 \text{ مليمول}). \text{ وبعد } 22 \text{ ساعة, كان التحول إلى الإستر} (M/z 710,2) \text{ قد اكتمل وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الراسب في حمض الفورميك} (3 \text{ مل}) \text{ وحرك المزيج على درجة حرارة } 40 \text{ س لمدة } 20 \text{ ساعة. خفف المزيج مع التولوين} (2 \text{ مل}) \text{ وأزيل المذيب مرة أخرى تحت ضغط منخفض. وأذيب الراسب في MeOH} (4 \text{ مل}) \text{ وتمت إضافة } NaBH_4 \text{ بكميات قليلة للمحلول (بشكل إجمالي } 0,060 \text{ غم}, 1,09 \text{ مليمول}) \text{ حتى يكتمل تفاعل الاختزال. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظم} (0,1 \text{ مولار}, 3 \text{ مل}) \text{ وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرج من } 20\% \text{ إلى } 50\% \text{ من MeCN في } 0,1 \text{ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد, تم الحصول على } 0,010 \text{ غم} (57\% \text{ إنتاجية}) \text{ من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z: } 656,2. 1H \text{ NMR} (400 \text{ ميغا هيرتز, DMSO}): 0,76 - 0,84 (m, H6), 1,05 - 1,17 (m, H1), 1,32 - 1,44 (m, H1), 1,67 - 1,78 (m, H1), 2,82 - 2,95 (m, H2), 3,78 (m, H2), 4,03 - 4,11 (m, H1), 4,23 - 4,29 (m, H1), 4,51 (s, H2), 4,68 - 4,77 (m, H1), 5,01 - 5,07 (m, H1), 6,94 - 7,01 (m, H2), 7,05 - 7,26 (m, H6), 7,29 - 7,39 (m, H4), 7,79 - 7,89 (m, H1), 8,22 - 8,28 (m, H1).$

مثال ٤٦:

-N- {٤- (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-]
(هيدروكسي إيثيل] ثيو-٤- أوكسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { -L-
ألانيل -D- فالين

٥. تم تحريك محلول من N- {٤- (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-]
فلورو فينيل) -٢- أوكسو إيثيل] ثيو-٤- أوكسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي]
أسيتيل { -L- ألانين (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٧ مليمول)، وهيدروكلوريد إستر -D- فالين
ثيث- بيوتيل (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٣٨ مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٠,٠٣٠ مل،
٠,٢٧٢ مليمول) في DCM (٤ مل) وحرك لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة TBTU (٠,٠١٣ غم،
١٠. غم، ٠,٠٤١ مليمول). وبعد ٣ ساعات، كان التحوّل إلى الإستر (٧١٠,٢ M/z) قد
اكتمل وتمت إضافة TFA (٣ مل). وبعد ٤ ساعات، تم تخفيف المزيج بالتولوين (٢ مل)
وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وأذيب الراسب في MeOH (٤ مل) وتمت إضافة
NaBH₄ بكميات قليلة للمحلول (بشكل إجمالي ٠,٠٦٥ غم، ١,٧٢ مليمول) حتى يكتمل
تفاعل الاختزال. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت
١٥ إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC
تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول
أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم
الحصول على ٠,٠١٤ غم (٧٧% إنتاجية) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z:
١,٢٢, ٦٥٦, ١H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٠,٧٥ - ٠,٨٣ (H٦, m), ١,٢٢, ١
٢٠. (H٣, d), ١,٩٥ - ٢,٠٧ (H١, m), ٣,٨٣ - ٣,٩٦ (H٢, m), ٤,٠٦ (H٢, m),
(H١, m), ٤,٢٤ - ٤,٣١ (H١, m), ٤,٤٠ - ٤,٥٤ (H٣, m), ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١, m),
(H٤, m), ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H١, m), ٦,٩١ - ٧,٩٨ (H٢, m), ٧,٠٥ - ٧,١٧ (H٤, m),
٧,١٩ - ٧,٢٥ (H٢, m), ٧,٢٩ - ٧,٣٩ (H٤, m), ٧,٨٤ - ٧,٩٥ (H١, m), ٨,٠٧ (H١, d).

مثال ٤٧ :

١- [N-] {٤- (R^٢, R^٣) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } {٢- (٤- فلورو فينيل) -
٢- (هيدروكسي إيثيل] ثيو} - ٤- أوكسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل {
غلايسيل (أمينو] بينتان حلقي حمض الكربوكسيليك

٥. تمت إذابة N- [٤- (R^٢, R^٣) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } {٢- (٤- فلورو فينيل) -
فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل] ثيو} - ٤- أوكسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل {
غلايسين (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٨ ملليمول)، و NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ ملليمول)،
و TBTU (٠,٠١١ مل، ٠,٠٣٤ ملليمول) في DCM (٢ مل) عند ٣٠ °س. وبعد ٣٠
دقيقة تمت إضافة ١- أمينو-١- بينتان حلقي حمض الكربوكسيليك (٠,٠٠٤ غم،
١٠. ٠,٠٣٠ ملليمول، ٩٧%) وحرك عند ٣٠ °س لمدة ساعة واحدة. وبُرد التفاعل بصورة
سريعة بالماء (٠,٢ مل) وخُفّف المزيج مع MeOH (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄ (٠,١٥ غم،
غم، ٠,٣٩٧ ملليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم
المنظّم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية
الباقى من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى وباستعمال تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من
١٥ MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد
تجفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٩ غم (٤٩% إنتاجية) من المركب
المعنون كمادة صلبة بيضاء. M/z: ٦٥٤,٢. ¹H NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز، DMSO):
١,٥٦ - ١,٦٦ (m, H^٤)، ١,٧٨ - ١,٨٧ (m, H^٢)، ١,٩٧ - ٢,٠٧ (m, H^٢)،
٢,٨٤ - ٢,٩٤ (m, H^٢)، ٣,٧٤ (d, H^٢)، ٤,٢٤ - ٤,٢٩ (m, H^١)، ٤,٥١ (s)،
٢٠. (H^٢)، ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (m, H^١)، ٥,٠٢ - ٥,٠٧ (m, H^١)، ٦,٩٢ - ٧,٠٠ (m, H^٢)،
٧,٢٦ - ٧,٣٩ (m, H^٦)، ٨,٠٩ - ٨,١٥ (m, H^٢).

مثال ٤٨ :

-N- { [٤- (R^٢، R^٣) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- }
(هيدروكسي إيثيل] ثيو)-٤- أو كسو أزيثدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
-N- بيتريل غلايسين

٥. تمت إضافة TBTU (٠,٠١١ مل، ٠,٠٣٤ مليمول) إلى محلول من -N- { [٤- (R^٢، R^٣) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- } أو كسو إيثيل] ثيو)-
٤- أو كسو أزيثدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٨ مليمول) و NMM (٠,٠٢٠ مل، ٠,١٨٢ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ س. وبعد
٣٠ دقيقة تمت إضافة بيتريل غلايسين (٠,٠٠٥ غم، ٠,٠٣٠ مليمول، ٩٨%) وحرك عند
٣٠ س لمدة ساعة واحدة. وبرّد التفاعل بصورة سريعة بالماء (٠.٢ مل) وخفف المزيج مع
١٠. MeOH (٢ مل). وتمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١٥ غم، ٠,٣٩٧ مليمول) وحرك المزيج لمدة
١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة
غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC
تحضيرى باستخدام تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول
١٥ أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم
الحصول على المركب المعنون (٠,٠١٠ غم، ٥٣% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء. M/z:
٦٩٠,٠. 1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٨٣ - ٢,٩٤ (m, H^٢), ٣,٩١ (s, H^١),
٣,٩٨ - ٤,٠٩ (m, H^٣), ٤,٢٥ - ٤,٢٩ (m, H^١), ٤,٥٠ (s, H^٢),
٤,٥٤ (s, H^٢), ٤,٦٢ (s, H^١), ٤,٦٨ - ٤,٧٦ (m, H^١), ٥,٠٢ - ٥,٠٧ (m, H^١),
٢٠ (H^١), ٦,٩٢ - ٧,٠٢ (m, H^٢), ٧,٤٠ - ٧,٥٥ (m, H^{١٥}), ٨,١٤ - ٨,٢١ (m, H^١).
(H^١).

مثال ٤٩:

$[N-]\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-]\{[2-(4-فلورو فينيل)-2-]\}$
(هيدروكسي إيثيل] ثيو)-4- أوكسو أزيثدين -2- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل)
أمينو (ثاني فينيل) حمض الأسيتيك

٥. تمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ مل، ٠,٠٥٠ مليمول) إلى محلول من $N-]\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-]\{[2-(4-فلورو فينيل)-2-]\}$ أوكسو إيثيل] ثيو)-4- أوكسو أزيثدين -2- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ س. وبعد ٣٠ دقيقة تمت إضافة ٢، ٢- ثاني فينيل غلايسين (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٧ مليمول، ٩٨%) وحرك عند ٣٠ س لمدة ساعتين ونصف. وبرّد التفاعل بصورة سريعة بالماء (٢، ٠,٢ مل) وخفف المزيج مع MeOH (٢ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٢٠ غم، ٠,٥٢٩ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (١، ٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون (٠,٠١٢ غم، ٤٤% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٧٥٢,٠. ^1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٩٥ - ٢,٨٣ (m), (H٢) ٣,٧٥، (H٢، d) ٤,٢٤ - ٤,٢٨ (m)، (H١، m) ٤,٥٤، (H١، s) ٤,٦٨ - ٤,٧٥، (H١، m) ٥,٠٢ - ٥,٠٦ (m)، (H١، m) ٥,٠٣ - ٦,٩٥، (H٢، m) ٧,٠٤ - ٧,٣٨ (m)، (H٢، m) ٨,٤٣ - ٨,٥١ (m)، (H١، s) ٨,٩٠.
١٥. تمت إضافة محلول من $N-]\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-]\{[2-(4-فلورو فينيل)-2-]\}$ أوكسو إيثيل] ثيو)-4- أوكسو أزيثدين -2- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ س. وبعد ٣٠ دقيقة تمت إضافة ٢، ٢- ثاني فينيل غلايسين (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٧ مليمول، ٩٨%) وحرك عند ٣٠ س لمدة ساعتين ونصف. وبرّد التفاعل بصورة سريعة بالماء (٢، ٠,٢ مل) وخفف المزيج مع MeOH (٢ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٢٠ غم، ٠,٥٢٩ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (١، ٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون (٠,٠١٢ غم، ٤٤% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٧٥٢,٠. ^1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٩٥ - ٢,٨٣ (m), (H٢) ٣,٧٥، (H٢، d) ٤,٢٤ - ٤,٢٨ (m)، (H١، m) ٤,٥٤، (H١، s) ٤,٦٨ - ٤,٧٥، (H١، m) ٥,٠٢ - ٥,٠٦ (m)، (H١، m) ٥,٠٣ - ٦,٩٥، (H٢، m) ٧,٠٤ - ٧,٣٨ (m)، (H٢، m) ٨,٤٣ - ٨,٥١ (m)، (H١، s) ٨,٩٠.
٢٠. تمت إضافة محلول من $N-]\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-]\{[2-(4-فلورو فينيل)-2-]\}$ أوكسو إيثيل] ثيو)-4- أوكسو أزيثدين -2- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ س. وبعد ٣٠ دقيقة تمت إضافة ٢، ٢- ثاني فينيل غلايسين (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٧ مليمول، ٩٨%) وحرك عند ٣٠ س لمدة ساعتين ونصف. وبرّد التفاعل بصورة سريعة بالماء (٢، ٠,٢ مل) وخفف المزيج مع MeOH (٢ مل). وتمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٢٠ غم، ٠,٥٢٩ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (١، ٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون (٠,٠١٢ غم، ٤٤% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٧٥٢,٠. ^1H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO): ٢,٩٥ - ٢,٨٣ (m), (H٢) ٣,٧٥، (H٢، d) ٤,٢٤ - ٤,٢٨ (m)، (H١، m) ٤,٥٤، (H١، s) ٤,٦٨ - ٤,٧٥، (H١، m) ٥,٠٢ - ٥,٠٦ (m)، (H١، m) ٥,٠٣ - ٦,٩٥، (H٢، m) ٧,٠٤ - ٧,٣٨ (m)، (H٢، m) ٨,٤٣ - ٨,٥١ (m)، (H١، s) ٨,٩٠.

مثال ٥٠:

-N - { ٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - }
(هيدروكسي إيثيل] ثيو { ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل
غلايسين

٥. تمت إذابة N - { ٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - }
فينو كسي] ثيو { ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل {
غلايسيل غلايسين (٠,٠١١ غم، ٠,٠١٨ مليمول) في MeOH (٣ مل). وتمت إضافة
NaBH₄ (٠,٠١٣ غم، ٠,٣٤٤ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة محلول
أسيتات الأمونيوم المنظم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتمت إزالة غالبية المذيب تحت ضغط
منخفض. وتمت تنقية الباقي من الراسب باستخدام HPLC تحضيرى باستخدام تدرج من
٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل
الفصل الاستشرابي. وبعد تخفيف المزيج في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون
(٠,٠١١ غم، ٩٧% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء. M/z: ٦٠٠,٠. 1H NMR (٤٠٠ ميغا
هرتز، DMSO): ٢,٩٧ - ٢,٨٤ (H٢، m)، ٣,٤٤ - ٣,٥٠ (H٢، m)، ٣,٧٤ (d)،
١٥ (H٢، ٤,٣٢ - ٤,٢٦ (H١، m)، ٤,٤٦ - ٤,٥٤ (H٢، m)، ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١، m)،
٥,٠٢ - ٥,٠٧ (H١، m)، ٦,٩٥ - ٧,٠١ (H٢، m)، ٧,٢٦ - ٧,٠٥ (H٦، m)،
٧,٣٠ - ٧,٤٠ (H٤، m)، ٧,٨٠ - ٧,٦٠ (H١، m)، ٨,٣٢ - ٨,٣٨ (H١، m).

مثال ٥١:

-N - { ٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - }
(هيدروكسي إيثيل] ثيو { ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D-
فاليل - L سيرين

تمت إذابة N - {٤} - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢} - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) في DCM (١,٥ مل) وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU وحرك مزيج التفاعل لمدة ٣ ساعات ونصف. وتم التأكد من تكون الإستر. M/z: ٦٩٤,٠ (H-M). تم استخلاص المزيج بين DCM (٣ مل) و KHSO₄ مائي (٥ مل، pH ٣). تم استخلاص الطور العضوي بـ DCM (٢ × ٥ مل). وتم غسل الأطوار العضوية المجموعة بالماء (٢ × ٥ مل)، وتم تجفيفها فوق Na₂SO₄، وتم ترشيحها وتركيزها. أضيف حمض الفورميك (٣ مل) وسُخِّن المحلول على ٤٠ °C طوال الليل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأضيف تولوين وبُخِّر. ذُوب الراسب في الميثانول (٣ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٨,٥ ملغم، ٠,٢٣ مليمول) وحرك مزيج التفاعل لمدة ١٥ دقيقة. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٦,٢ ملغم، ٤٨%). حسب HRMS لـ C₃₃H₃₅F₂N₃O₈S ٦٤١,٢٠٠٧، أما الذي وجد فهو ٦٤٢,٢٠٨٦ [H+M]⁺.

مثال ٥٣:

N - {٤} - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢} - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) في DCM (١,٥ مل) وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU وحرك مزيج التفاعل لمدة ٣ ساعات ونصف. وتم التأكد من تكون الإستر. M/z: ٦٩٤,٠ (H-M). تم استخلاص المزيج بين DCM (٣ مل) و KHSO₄ مائي (٥ مل، pH ٣). تم استخلاص الطور العضوي بـ DCM (٢ × ٥ مل). وتم غسل الأطوار العضوية المجموعة بالماء (٢ × ٥ مل)، وتم تجفيفها فوق Na₂SO₄، وتم ترشيحها وتركيزها. أضيف حمض الفورميك (٣ مل) وسُخِّن المحلول على ٤٠ °C طوال الليل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأضيف تولوين وبُخِّر. ذُوب الراسب في الميثانول (٣ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٨,٥ ملغم، ٠,٢٣ مليمول) وحرك مزيج التفاعل لمدة ١٥ دقيقة. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٦,٢ ملغم، ٤٨%). حسب HRMS لـ C₃₃H₃₅F₂N₃O₈S ٦٤١,٢٠٠٧، أما الذي وجد فهو ٦٤٢,٢٠٨٦ [H+M]⁺.

تمت إذابة N - {٤} - (R^٣, R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢} - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) في DCM (١,٥ مل) وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU وحرك مزيج التفاعل لمدة ٣ ساعات ونصف. وتم التأكد من تكون الإستر. M/z: ٦٩٤,٠ (H-M). تم استخلاص المزيج بين DCM (٣ مل) و KHSO₄ مائي (٥ مل، pH ٣). تم استخلاص الطور العضوي بـ DCM (٢ × ٥ مل). وتم غسل الأطوار العضوية المجموعة بالماء (٢ × ٥ مل)، وتم تجفيفها فوق Na₂SO₄، وتم ترشيحها وتركيزها. أضيف حمض الفورميك (٣ مل) وسُخِّن المحلول على ٤٠ °C طوال الليل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأضيف تولوين وبُخِّر. ذُوب الراسب في الميثانول (٣ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٨,٥ ملغم، ٠,٢٣ مليمول) وحرك مزيج التفاعل لمدة ١٥ دقيقة. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٦,٢ ملغم، ٤٨%). حسب HRMS لـ C₃₃H₃₅F₂N₃O₈S ٦٤١,٢٠٠٧، أما الذي وجد فهو ٦٤٢,٢٠٨٦ [H+M]⁺.

- (١,٥ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٧,٨ ملغم، ٠,٠٢٤ مليمول) وحُرك مزيج التفاعل طوال الليل. تم التأكد من تكوّن الإستر. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد ثيث-بيوتيل-L-فاليينات (١,٥ ملغم، ٧,٢ ميكرو مول)، و-N-ميثيل مورفولين (٦,٥ ميكرو لتر، ٥٨ ميكرو مول) و TBTU (٢,٠ ملغم، ٦,٢ ميكرو مول، ٠,٣١ مكافئ) وحُرك المزيج لمدة ساعتين ونصف. وتم التأكد من تشكّل الإستر. M/z : ٧٣٦,١ (H-M).
- تم استخلاص المزيج بين $KHSO_4$ مائي (٥ مل، ٣ pH) و DCM (٥ مل). تم غسل الطور العضوي بـ Na_2SO_4 (٥ مل، ٩ pH)، وترشيحه وتركيزه. وتم تذويب الراسب في حمض الفورميك (٢ مل) وسُخّن على ٤٠ °C طوال الليل. وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأُضيف تولوين وأُزيل تحت ضغط منخفض. ذُوب الراسب في MeOH (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٨,١ ملغم، ٠,٢١ مليمول). وحُرك مزيج التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة أسيتات الأمونيوم (١٦ ملغم). وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود C8. تم استعمال تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% MeCN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٧,٣ ملغم، ٥٤%).
- H-NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز، $DMSO-d_6$): (d) ٠,٧٠، (H٣، d) ٠,٧٩، (d) ٠,٨٣، (H٦، d) ٢,٠٠، (H٢، m) ٢,٨٦ - ٢,٩٢، (H٢، m) ٤,٠٧ (brs)، (H١، m) ٤,٢٩ - ٤,٢٥، (H١، m) ٤,٤٠، (H١، m) ٤,٥٩، (H٢، brs) ٤,٧٢، (H١، m) ٥,٠٣، (H٠,٥، d) ٥,٠٥، (H٠,٥، d) ٥,٦٨، (H١، brs) ٦,٩٥، (H٢، d) ٧,١٦ - ٧,١٩، (H٤، m) ٧,٢٤ - ٧,٢٩، (H٢، m) ٧,٣٧ - ٧,٨٠، (H٤، m) ٨,١٥ - ٨,٠٥، (H١، d) ٨,١٥ (brs). M/z : ٦٨٢,١ (H-M).

مثال ٥٤:

-N- [٤- (R٣، R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤-أوكسو أزيثيدين-٢-يل] فينو كسي] أسيتيل-D-فاليين-D فاليين

- تمت إذابة N - {٤} - (R³, R²) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - {٢} - (٤-فلورو فينيل) - ٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أو كسو إيثيل] ثيو - {٤- أو كسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل {D - فالين (٩, ١١, ٠٢, ٠, مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث - بيوتيل D - فالينات (٦, ٥, ملغم، ٠, ٢٧, ٠, مليمول) و N - ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٠, ٩٢, ٠, مليمول) في DCM (١, ٥ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٢, ٨, ملغم، ٠, ٢٥٥, ٠, مليمول) وحُركَ مزيج التفاعل طوال الليل. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل D - فالينات (٧, ١, ملغم، ٨, ١, ميكرو مول)، و N - ميثيل مورفولين (٥, ٦, ميكرو لتر، ٥٨ ميكرو مول) و TBTU (٠, ٢, ملغم، ٦, ٢, ميكرو مول) وحُركَ المزيج لمدة ٣ ساعات. وتم التأكد من تشكّل الإستر. $M/z: ٧٣٦, ٢ (H-M)$. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب على جل السيليكا (١ غم) باستخدام DCM: MeOH (٢: ٨) كسائل الفصل الاستشرابي. جُمعت الأجزاء وتم تركيزها. وأذيب الراسب في حمض الفورميك (١ مل) وتم تحريك المحلول الناتج على ٢٥ - ٣٠ °س طوال الليل. تم تبخير المذيب و أُضيف التولوين و أُزيل تحت ضغط منخفض. أُذيب الراسب في الميثانول (١ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم. تم تحريك المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. وأضيفت أسيتات الأمونيوم (١٨ ملغم) وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية الراسب بالـ HPLC تحضيرى على عمود من C8. وتم استعمال تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠, ١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٥, ٢, ملغم، ١٨%). H- NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ٠, ٧٥ (d, H^٣), ٠, ٧٩ - ٠, ٨٧ (d, H^٩), ١, ٩٢ - ٢, ٠٦ (d, H^٢), ٢, ٨٦ - ٢, ٩٢ (m, H^٢), ٤, ٠١ (brs, H^١), ٤, ٢٥ (d, H^{٠, ٥}), ٤, ٢٨ (d, H^{٠, ٥}), ٤, ٣٢ (t, H^١), ٤, ٥٧ (d, H^٢), ٤, ٦٧ - ٤, ٧٦ (m, H^١), ٥, ٠٣ (d, H^{٠, ٥}), ٥, ٠٥ (d, H^{٠, ٥}), ٥, ٦٩ (brs, H^١), ٦, ٩٣ (d, H^٢), ٧, ٠٤ - ٧, ١٧ (m, H^٤), ٧, ١٨ - ٧, ٢٥ (m, H^٢), ٧, ٢٩ - ٧, ٣٨ (m, H^٤), ٧, ٨٥ (d, H^١), ٧, ٩٦ (brs, H^١). $M/z: ٦٨٢, ١ (H-M)$.

مثال ٥٥:

-N- {٤- (R³, R²))-١-(٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢-
(هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل {-D-
فاليل -L- ميثيونين

٥. تمت إذابة N- {٤- (R³, R²))-١-(٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- أوكسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل {-D- فالين (٠,٠٢٣ ١٣.٣، مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث- بيوتيل -L- ميثيونينات (٧,٤، ملغم، ٠,٠٣١، مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٠,٠٩١، مليمول) في ١ مل. وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٨,٩، ملغم، ٠,٠٢٨، مليمول) وحرك المزيج المعلق طوال الليل. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد ثيث- بيوتيل -L- ميثيونينات (٢,١، ملغم، ٠,٠٨٧ ميكرو مول)، و-N- ميثيل مورفولين (٥ ميكرو لتر، ٥٤ ميكرو مول) و TBTU (٢,١، ملغم، ٦,٥٤ مول) وحرك المزيج لمدة ساعتين. وتم التأكد من تشكل الإستر. M/z: ٧٦٨,١ (H-M) و ٧٧٠,٠ (H+M). وتمت تنقية المزيج المعلق الأصفر على جل السيليكا (١ غم) وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات DCM: EtOAc (١٥ : ٨٥). تم تركيز الأجزاء النقية ١٥ وتمت إضافة حمض الفورميك (١,٥ مل). وتم تحريك المحلول على ٥٠ °س طوال الليل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وأضيف التولوين وأزيل تحت ضغط منخفض. أذيب الراسب في الميثانول (١ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٩,٩، ملغم، ٠,٢٦، مليمول). تم تحريك مزيج التفاعل لمدة ١٠ دقائق. وأضيفت أسيتات الأمونيوم (١٨,٩، ملغم) وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية الراسب بال HPLC تحضيري ٢٠ على عمود من C8. وتم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٤,٦، ملغم، ٢٨%). ¹H-NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ٠,٧٥، (H³, d)، ٠,٧٩، (H⁹, d)، ١,٧٩-١,٩٧، (m)، ١,٩٩، (H³, s)، ٢,٣٦-٢,٤٤، (H², m)، ٢,٨٦-٢,٩٢، (H², m)، ٢,٢٤-٢,٢٤، (H², m)

٤,٣٥ (H٣, m), ٤,٥٨ (H٢, d), ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١, m), ٥,٠٣ (H٠, s, d), ٥,٠٥ (H٠, s, d), ٥,٦٣ (H١, t), ٦,٩٥ (H٢, d), ٧,١٦ - ٧,٠٥ (H٤, m), ٧,٢٤ - ٧,١٨ (H٢, m), ٧,٣٠ - ٧,٣٨ (H٢, m), ٧,٨٢ (H١, d), ٧,٣٧ (d), (H١) M/z: ٧١٤,٠ (١-M) و ٧١٦,١ (H+M).

٥. مثال ٥٦:

-N { ٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٢- هيدروكسي -٢- فينيل إيثيل] ثيو [٤- أوكسو أزيثدين -٢- يل { فينو كسي) أسيتيل] غلايسيل-D- فالين

١٠. تمت إذابة (٤- (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٤- أوكسو -٣- [٢- أوكسو -٢- فينيل إيثيل] ثيو [أزيثدين -٢- يل { فينو كسي) حمض الأسيتيك (١٥ ملغم، ٠,٠٤٣ ملليمول)، وهيدروكلوريد ثيث- بيوتيل غلايسيل D- فالينات (١٤,٣ ملغم، ٠,٠٥٤ ملليمول) و-N- ميثيل مورفولين (١٤ ميكرو لتر، ٠,١٣ ملليمول) في DCM (٢ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (١٦,٩ ملغم، ٠,٠٥٣ ملليمول) إلى مزيج التفاعل وحرك لمدة ساعتين ونصف. تم التأكد من تشكل الإستر. M/z: ٦٧٨,٣٥ (H+M). وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وأذيب الراسب في DCM: EtOAc (٣ : ١) وتمت تنقيته على جل السيليكا (١ غم) باستخدام DCM: EtOAc (٣ : ١) كسائل الفصل الاستشراي. تم جمع الأجزاء وتنقيتها. وتمت إذابة الراسب (٠,٠٢٩) في DCM (٣ مل) وتمت إضافة TFA (٠,٥ مل). وتم تحريك المحلول طوال الليل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. أذيب الراسب الأصفر في MeOH (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (١٦,٢ ملغم، ٠,٤٣ ملليمول). تم تحريك مزيج التفاعل لمدة ١٠ دقائق. وأضيفت أسيتات الأمونيوم (٣١,٤ ملغم) وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية الراسب بالـ HPLC تحضيري على عمود من C8. وتم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠ % من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٧,٦ ملغم، ٢٨%). 1H- NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ٠,٧٩ (H٣, d), ٠,٨١ (H٣, d), ١,٩٥ - ٢,٠٥ (m)

(H١) ٢,٨٤ - ٢,٩٦ (H٢, m) ٣,٧٩ (H٢, d) ٣.٩٨ - ٤,٠٤ (H١, m) ٤,٢٧ (H١, s) ٤,٣٠ (H٠,٥, d) ٤,٥١ (H٢, s) ٤,٦٦ - ٤,٧٥ (H١, m) ٥,٠٢ (H٠,٥, d) ٥,٠٤ (H٠,٥, d) ٦,٩٨ (H٢, d) ٧,١٠ - ٧,١٧ (H٢, m) ٧,٣٢ (H٧, m) ٧,٣٦ (H٢, d) ٧,٧٧ (H١, t) ٨,٢٦ (H١, t) :M/z ٦٢٢,١ (H-M) و (H+M) ٦٢٤,٢.

مثال ٥٧:

-N { -٤ (R٣, R٢) -١ - (٤-فلورو فينيل) -٣ } { -٢ - ٢-هيدروكسي -٤ }
 { -٤ - أو كسو أزيديدين -٢ - يل { فينو كسي } أسيتيل } غلايسيل -
 D-فالين

١٠. تمت إذابة [-٤ (R٣, R٢) -١ - (٤-فلورو فينيل) -٣ } { -٢ - (٤-ميثيل فينيل) -٢ -

أو كسو إيثيل] ثيو { -٤ - أو كسو أزيديدين -٢ - يل { فينو كسي } حمض الأسيتيك (١٥ ملغم، ٠,٠٤٣ مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث- بيوتيل غلايسيل D- فالينات (١٠,٨ ملغم، ٠,٠٤ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٠,٠٩ مليمول) في DCM (٢ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (١٢,١ ملغم، ٠,٠٤ مليمول) وحرك مزيج

١٥. التفاعل طوال الليل. تم التأكد من تشكّل الإستر. :M/z ٦٩٠,١٣ (M-H) و ٦٩٢,١٥ (M+H).

وتمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا (١ غم) وأزيلت المادة الممتزة باستخدام DCM: EtOAc (١ : ٤). تم جمع الأجزاء وتنقيتها. وتمت إذابة الراسب الزيتي في

DCM (١,٥ مل) وتمت إضافة TFA (١ مل). وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة ساعتين ونصف. وبُخّر المذيب. أُضيف التولوين وبُخّر ليساعد على إزالة TFA. أُذيب الراسب في

٢٠. الميثانول (١,٥ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (١٢,٢ ملغم، ٠,٣٢ مليمول). وتم

إضافة المزيد من بوروهيدريد الصوديوم (٤,٢ ملغم، ٠,١١ مليمول) وحرك المزيج لمدة ١٥ دقيقة. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تمت تنقية الراسب بالـ HPLC تحضيري

على عمود من C8. وتم استعمال تدرّج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد،

تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (١٠,٤ ملغم، ٥٢%). H- NMR. (٤٠٠ ميغاهيرتز، DMSO-d₆): (H٦، d) ٠,٨٠، (H٦، d) ١,٩٥ - ٢,٠٥، (H١، m) ٢,٢٤، (brs) ٢,٢٤، (H٣، d) ٢,٨٠ - ٢,٩٤، (H٢، m) ٣,٧٨، (H٢، d) ٤,٠٠، (H١، brs) ٤,٢٣، (d) ٤,٢٧، (H٠,٥، brs) ٤,٥١، (H٢، s) ٤,٧٠ - ٤,٦١، (H١، m) ٥,٠٠، (H٠,٥، m) ٧,٢٥ - ٧,١٩، (H٤، m) ٧,١٨ - ٧,١٠، (H٢، d) ٧,٠٦، (H٢، d) ٦,٩٧، (H١، m) ٧,٣٤، (H٢، d) ٧,٧٦، (H١، brs) ٨,٢٦، (H١، t) ٦٣٦,١ :M/z. (H-M) ٦٣٨,١ و (H+M).

مثال ٥٨:

١٠. -N { -٤ - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (هيدروكسي إيثيل] ثيو) - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل} -D - فاليل - D تيرو سين

تمت إضافة -N { -٤ - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أوكسو إيثيل] ثيو) - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل} -D فالين (١٤.٧ ملغم، ٠,٢٥ مليمول)، وتمت إذابة هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -D تيرو سينات (١٠,٥ ملغم، ٠,٣٨ مليمول) و -N ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٠,٩١ مليمول) في DCM (١,٥ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٩,٩ ملغم، ٠,٣١ مليمول) إلى مزيج التفاعل وحرك طوال الليل. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -D تيرو سينات (٣,٦ ملغم، ٠,١٣ مليمول)، و -N ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٩١ ميكرو مول) و TBTU (٣,١ ملغم، ٩,٧ ميكرو مول) وحرك المزيج لمدة ٣ ساعات. وتم التأكد من تشكل الإستر. M/z: ٨٠٠,٠٧ (H-M) و ٨٠٢,٠٨ (M+H). تمت إضافة KHSO₄ مائي (٣ مل) وتم استخلاص المزيج (٢ pH) بواسطة DCM (٣ × ٥ مل). تم غسل الأطوار العضوية المجموعة بالماء (١٠ × ٢ مل) وجفف فوق Na₂SO₄، ورشح وركّز. وتم تذويب الراسب الزيتي (٢٢,٤ ملغم) في DCM (١,٥ مل) وتمت إضافة TFA (١,٠ مل). وحرك المزيج طوال الليل. وبُخّر المذيب، وأضيف

تولوين وأزيل تحت ضغط منخفض. ذوب الراسب في ميثانول (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (١٤ ملغم). وحرك المحلول لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة أسيتات الأمونيوم (١٥ ملغم). وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٨,٤ ملغم، ٤٥%).

H- NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ٠,٧٠، (H³، d) ٠,٧٦، (H³، d) ١,٩٠ - ١,٩٩ (H¹، m) ٢,٧٣ - ٢,٨٠، (H¹، m) ٢,٨٦ - ٢,٩٥، (H³، m) ٣,٩٦ - ٤,٠٤، (H¹، m) ٤,٠٦ - ٤,١٢، (H¹، m) ٤,٢٧، (H^{٠,٥}، d) ٤,٢٩، (H^{٠,٥}، d) ٤,٥٠ - ٤,٦١ (H^٢، m) ٤,٦٧ - ٤,٧٦، (H¹، m) ٥,٠٢، (H^{٠,٥}، d) ٥,٠٤، (H^{٠,٥}، d) ٥,٥٣ (H^٢، d) ٦,٩١، (H^٤، q) ٧,٠٤ - ٧,١٥، (H^٤، m) ٧,١٨ - ٧,٢٥، (H^٢، m) ٧,٣٠ - ٧,٣٨، (H^٤، m) ٧,٥٨ - ٧,٦٥، (H¹، brs) ٧,٩١، (H¹، d) M/z: ٧٤٦,٠ (H-M).

مثال ٥٩:

١٥ -N { ٤ - (R³، R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } (هيدروكسي إيثيل] ثيو { ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D - فاليل - D لايسين

٢٠ تمت إضافة N - { ٤ - (R³، R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } (هيدروكسي إيثيل] ثيو { ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D - فالين (١٤,٧ ملغم، ٠,٠٢٥ مليمول)، وتمت إذابة هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل N⁶ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل - D - لايسينات (١٠,٣ ملغم، ٠,٠٣ مليمول) و N - ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٠,٠٩١ مليمول) في DCM (١,٥ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٩,٨ ملغم، ٠,٠٣ مليمول) وحرك مزيج التفاعل طوال الليل. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد ثيث - بيوتيل N⁶ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل - D - لايسينات

(٣,٤ ملغم، ٠,٠١ مليمول)، و-N-ميثيل مورفولين (٥ ميكرو لتر، ٤٥ ميكرو مول) وTBTU (٣,٣ ملغم، ٠,٠١ مليمول) إلى المزيج وحرك لمدة ساعتين. تمت إضافة KHSO_4 مائي (٣ مل) وتم استخلاص المزيج (٣ pH) بواسطة DCM (٣ × ٥ مل). تم غسل الأطوار العضوية المجموعة بالماء (٢ × ٥ مل) وجفف فوق Na_2SO_4 . وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتم تذويب الراسب الخام (١٧,١ ملغم) في DCM (١,٥ مل) وتمت إضافة TFA (١,٠ مل). وحرك المزيج لمدة ساعة ونصف. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأضيف تولوين وأزيل تحت ضغط منخفض ليساعد على إزالة TFA. ذوب الراسب في ميثانول (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (١١,٥ ملغم، ٠,٣٠ مليمول). وحرك المحلول لمدة ١٠ دقائق. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرية على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٧,٨ ملغم، ٤٣%).

$^1\text{H-NMR}$ (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d_6): ٠,٧٥ (H٣، d)، ٠,٧٩ (H٣، d)، ١,١٧ - ١,٦٣ (H٤، m)، ١,٩٦ - ٢,٠٦ (H١، m)، ٢,٦١ - ٢,٦٩ (H٢، m)، ٢,٨٥ - ٢,٩٣ (H٢، m)، ٣,٧٢ - ٣,٨٠ (H١، m)، ٤,١٢ (H١، t)، ٤,٢٧ (H٠، s)، ٤,٣٠ (H٠، s)، ٤,٥٣ - ٤,٦٤ (H٢، m)، ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١، m)، ٥,٠١ - ٥,٠٥ (H١، m)، ٦,٩٤ (H١، d)، ٧,٠٣ - ٧,١٦ (H٤، m)، ٧,٢٩ - ٧,٣٩ (H٤، m)، ٧,٥٠ - ٧,٧٥ (H١، brs)، ٨,٠٥ (H١، d). M/z : ٧١٣,١.

مثال ٦٠:

٢٠. -N [٤- (R٣، R٢)-٣- (٢- هيدروكسي-٢- فينيل إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو -١- فينيل أزيديدين -٢- يل { فينو كسي] أسيتيل [غلايسيل - D فالين

- تم تذويب [٤ - (R², R³) - ٣ -] ٥، ٥ - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١ - ٣ - ثاني أوكسلن - ٢ - (يل ميثيل) ثيو { ٤ - أوكسو - ١ - فينيل أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [حمض الأسيتيك (١٢، ٦ ملغم، ٠، ٢٤، مليمول)، و-N- ميثيل مورفولين (١٥ ميكرو لتر، ٠، ١٤، مليمول) في DCM (٢ مل). وتمت إضافة المزيد من DCM (٢ مل)، و-N- ميثيل مورفولين (٢٠ ميكرو لتر، ٠، ١٨، مليمول) وهيدروكلوريد ثي-بيوتيل غلايسيل-D - ٥ - فالينات (٩، ٠ ملغم، ٠، ٣٤، مليمول) بعد ٠، ٥ ساعة وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة TBTU (١٠، ٥ ملغم، ٠، ٣٣) وحرك المزيج طوال الليل. والتم التأكد من تشكّل الإستر M/z: ٧٤٦، ١. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضير على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ١٠، ١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم تذويب المركب الذي تم الحصول عليه في DCM (٢ مل) وتمت إضافة TFA (١ مل). وحرك مزيج التفاعل لمدة ساعتين ونصف. وتم التأكد من تمّيه الإستر. M/z: ٦٠٤، ٢. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وأجري التبخير المشترك مع تولوين لیساعد على إزالة TFA. ذوب الراسب في ميثانول (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (٩، ٢ ملغم، ٠، ٢٤، مليمول). وبعد ١٥ دقيقة، تم تبخير المذيب وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضير على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ١٠، ١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٤، ٠ ملغم، ٢٨%). H-NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ٠، ٧٨ (H٦، d)، ١، ٩٥ - ٢، ٠٤ (H١، m)، ٢، ٨٣ - ٢، ٩٧ (H٢، m)، ٣، ٧٦ (H٢، d)، ٣، ٨٩ - ٣، ٩٥ (H١، m)، ٤، ٢٦ (H٠، d)، ٤، ٣٠ (H٠، s)، ٤، ٥١ (H٢، s)، ٤، ٦٧ - ٤، ٧٥ (H١، m)، ٥، ٠١ (H٠، d)، ٥، ٠٣ (H٠، s)، ٦، ٩٨ (H٢، d)، ٧، ٠٣ (H١، t)، ٧، ١٧ - ٧، ٢٢ (H٣، m)، ٧، ٢٣ - ٧، ٣٢ (H٦، m)، ٧، ٦٥ - ٧، ٥٥ (H١، m)، ٨، ٢٩ (H١، t). M/z: ٦٠٣، ٩٦. (H١)

(H٠,٥)، (H٢, m) ٧,٠٠ - ٦,٩٦، (H٢, m) ٧,٢٢ - ٧,١٨، (H٢, m) ٧,٣١ - ٧,٣٨ (m)، (H٨)، (H١, m) ٧,٧٤ - ٧,٦٠، (H١, t) ٨,٢٨، (M+H) ٦٧١,٩ :M/z.

مثال ٦٢:

-N { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - كلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤ - كلورو فينيل) - ٢ - } (هيدروكسي إيثيل ثيو) - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - D لايسين

تمت إذابة N - { -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - كلورو فينيل) - ٣ - } { -٢ - (٤ - كلورو فينيل) - ٢ - } (هيدروكسي إيثيل ثيو) - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (١٤,٦ ملغم، ٠,٠٢٦ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٢٠ ميكرو لتر، ٠,٠١٨ مليمول) في DCM (٢ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد N^٥ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) - D-لايسينات (١١,١ ملغم، ٠,٠٣٣ مليمول) وبعد ٥ دقائق تمت أيضاً إضافة TBTU (٩,٨ ملغم، ٠,٠٣١ مليمول) إلى المزيج المعلق. وحرك المزيج طوال الليل. وتمت إضافة المزيد من هيدروكلوريد N^٥ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) - D-لايسينات (٤,٨ ملغم، ٠,٠١٤ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (١٠ ميكرو لتر، ٩١ ميكرو مول) و TBTU (٤,٦ ملغم، ٠,٠١٤ مليمول) وحرك المزيج لمدة ساعتين ونصف. وتم التأكد من تشكّل الإستر. M/z: ٨٥٥,٤ (H-M). كما أضيف DCM (٣ مل) وماء (٥ مل) وتحمّض المحلول إلى pH ٣ بواسطة KHSO₄ (٢ مولار). تم غسل الطور العضوي بالماء (٢ × ٥ مل). وتم استخلاص الأطوار المائية المجموعة بواسطة DCM (٢ × ٥ مل). وجفف الطور العضوي فوق Na₂SO₄، ورشّح ورُكّز تحت ضغط منخفض. وتم تذويب الراسب الزيتي في DCM (١,٥ مل) وتمت إضافة TFA (١ مل). وحرك المزيج لمدة ساعتين ونصف. ثم رُكّز المزيج وأجري التبخير المشترك مع التولوين ليساعد على إزالة TFA. ذوّب الراسب في ميثانول (٢ مل) وتمت إضافة بوروهيدريد الصوديوم (١٠,٤ ملغم، ٠,٠٢٧ مليمول). وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (٠,١ مولار، ١,٥ مل) وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8. تم استعمال تدرج

من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (١٠,٨ ملغم، ٥٩%). H-NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، DMSO-d₆): ١,١٨ - ١,٣٦ (H٢، m)، ١,٤١ - ١,٧٠ (H٤، m)، ٢,٧١ (H٢، t)، ٢,٨٤ - ٢,٩٧ (m)، ٣,٧٢ - ٣,٧٥ (H٢، brd)، ٣,٩٣ (H١، m)، ٤,٣٠ (H٠,٥، d)، ٤,٣٤ (d)، ٤,٥٢ (H٠,٥)، ٤,٧٧ - ٤,٦٨ (H٢، s)، ٥,٠٣ (H١، m)، ٥,٠٧ (H٠,٥، d)، ٦,٩٨ (H٠,٥)، ٧,٢٠ (H٢، d)، ٧,٣١ - ٧,٣٨ (H٨، m)، ٧,٦٣ - ٧,٧٢ (H١، m)، ٨,٣٤ (H١، t). M/z: ٧٠٥,١.

مثال ٦٣:

١٠. (R٢)-٢-[N]-[٤-(R٣، R٢))-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-] ٢- (٤-فلورو فينيل) ٢- (أستيل {غلايسيل} أمينو)-٤- فينيل حمض البيوتانويك

١٥. تمت إذابة N- [٤-(R٣، R٢))-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-] ٢- (٤-فلورو فينيل) ٢- (أوكسو إيثيل) ثيو-٤- (أوكسو أزيديدين-٢-يل) فينو كسي [أستيل {غلايسين (١٤,٤ ملغم، ٠,٢٧ ملليمول) وN- ميثيل مورفولين (١٥ ميكرو لتر، ٠,١٤ ملليمول) في DMF (٣ مل). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (١٠,٣ ملغم، ٠,٣٢ ملليمول) وحرك المزيج عند ٣٠ °س لمدة ٢٠ دقيقة. وتمت إضافة (R٢)-٢- أمينو-٤- فينيل حمض البيوتانويك (٥,٧ ملغم، ٠,٣٢ ملليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة المحيط لمدة ساعة ونصف. وتم التأكد من تشكّل الإستر. M/z: ٧٠٢,٠. تمت إضافة MeOH

٢٠. (٢,٥ مل) وبورو هيدريد الصوديوم (٢,٥ ملغم). وحرك المحلول لمدة ٢٠ دقيقة. تمت إضافة أسيتات الأمونيوم (٣١ ملغم). وتم تركيز المزيج وتنقيته باستخدام HPLC تحضيري على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٩,٤ ملغم، ٥٠%). H-NMR

١٠. أستيل { غلايسيل } أمينو - ٤ - (٤ - هيدروكسي فينيل) حمض البيوتانويك
 فينيل - ٢ - (هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينوكسي
 (R٢) - ٢ - [N] - ٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو

تمت إذابة N - { ٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } [٢ - (٤ - فلورو - فلوور فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو - { ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (١٥, ٢) ملغم, ٠, ٢٨, ٠, ٠) مليمول) و N - ميثيل مورفولين (١٥ ميكرو لتر, ٠, ١٤, ٠ مليمول) في DMF (٢ مل). وتمت إضافة TBTU (١٠, ٥ ملغم, ٠, ٣٣, ٠ مليمول) وبعد ٢٠ دقيقة تمت إضافة (R²) - ٢ - أمينو - ٤ - (هيدروكسي فينيل) حمض البيوتانويك (٩, ٢) ١٥ ملغم, ٠, ٣٣, ٠ مليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ساعة ونصف. وتم التأكد من تشكّل الإستر. M/z: ٧١٨, ٣. تمت إضافة MeOH (٢ مل) وبورو هيدريد الصوديوم (١٠, ٧ ملغم, ٠, ٢٨, ٠ مليمول) وحرك المزيج لمدة ٢٠ دقيقة. تمت إضافة أسيتات الأمونيوم (٣٤ ملغم) وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيري ٢٠ على عمود C8. تم استعمال تدرّج من ٢٠% إلى ٤٥% من MeCN في ٠, ١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد, تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (٩, ٦ ملغم, ٤٧%). H- NMR (٤٠٠ ميغاهيرتز, DMSO-d₆): ١, ٧٥ - ١, ٨٦ (H١, m), ١, ٨٩ - ١, ٩٨ (H١, m), ٢, ٤١ (H٢, t), ٢, ٨١ - ٢, ٩٨ (H٢, m), ٣, ٧٨ (H٢, d), ٣, ٩٧ - ٤, ٠٥ (m),

(H١) ٤,٢٧ (H٠,٥, d) ٤,٣١ (H٠,٥, d) ٤,٥٣ (H٢, s) ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (m) (H١) ٥,٠٢ (H٠,٥, d) ٥,٠٥ (H٠,٥, d) ٦,٦٢ (H٢, d) ٦,٩١ (H٢, d) ٧,٣٩ - ٧,٣٠ (H٢, m) ٧,٢٥ - ٧,٢٠ (H٤, m) ٧,١٦ - ٧,٠٥ (H٢, d) ٦,٩٨ (H٤, m) ٧,٩٧ - ٧,٨٧ (H١, m) ٨,٣٠ (H١, t) ٨,٩١ - ٩,٣٠ (H١, br).
M/z : ٧١٨,٠ (H-M).

مثال ٦٥:

N- [٤- (R٣, R٢)- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] ٢- هيدروكسي - ٢- (٤- ميثوكسي فينيل) إيثيل ثيو - ٤- أوكسو أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل D- ألانين

١٠. تمت إذابة N- [٤- (R٣, R٢)- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل ثيو - ٤- أوكسو أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٤ غم، ٠,٠٧٢ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٢٢، ٠,٢١٧ مليمول) في CH₂Cl₂ (٤ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيوت- بيوتيل D- ألانينات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٨٧ مليمول) و TBTU (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٩٤ مليمول). وبعد ساعتين تمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا و أزيلت المادة الممتزة بواسطة EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). وتم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. وتمت إذابة الراسب في CH₂Cl₂ (٣ مل) و TFA (٢ مل). وبعد ساعتين كان التميء قد اكتمل. كما تم تركيز مزيج التفاعل وأضيف ميثانول (٣ مل) و NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٩٠ مليمول). وحرك المزيج لمدة ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (٢ مل) وبُخر المذيب. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستعمال ٥٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى التجفيف في حالة التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٠ غم، ٦٦%) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٦٢٤,٢ (1-M). ¹H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، CD₃COOD) ١,١٦ (d, (H٣) ٢,٨٣ - ٢,٩٣ (H٢, m) ٣,٦٨ - ٣,٧٤ (H٥, m) ٣,٩٥ - ٣,٨٨ (H١, m)
١٥. تمت إذابة N- [٤- (R٣, R٢)- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل ثيو - ٤- أوكسو أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٤ غم، ٠,٠٧٢ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٢٢، ٠,٢١٧ مليمول) في CH₂Cl₂ (٤ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيوت- بيوتيل D- ألانينات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٨٧ مليمول) و TBTU (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٩٤ مليمول). وبعد ساعتين تمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا و أزيلت المادة الممتزة بواسطة EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). وتم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. وتمت إذابة الراسب في CH₂Cl₂ (٣ مل) و TFA (٢ مل). وبعد ساعتين كان التميء قد اكتمل. كما تم تركيز مزيج التفاعل وأضيف ميثانول (٣ مل) و NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٩٠ مليمول). وحرك المزيج لمدة ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (٢ مل) وبُخر المذيب. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستعمال ٥٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى التجفيف في حالة التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٠ غم، ٦٦%) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٦٢٤,٢ (1-M). ¹H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، CD₃COOD) ١,١٦ (d, (H٣) ٢,٨٣ - ٢,٩٣ (H٢, m) ٣,٦٨ - ٣,٧٤ (H٥, m) ٣,٩٥ - ٣,٨٨ (H١, m)
٢٠. تمت إذابة N- [٤- (R٣, R٢)- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣-] ٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل ثيو - ٤- أوكسو أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٤ غم، ٠,٠٧٢ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٢٢، ٠,٢١٧ مليمول) في CH₂Cl₂ (٤ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيوت- بيوتيل D- ألانينات (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٨٧ مليمول) و TBTU (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٩٤ مليمول). وبعد ساعتين تمت تنقية مزيج التفاعل على جل السيليكا و أزيلت المادة الممتزة بواسطة EtOAc/ CH₂Cl₂ (٧٥ / ٢٥). وتم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. وتمت إذابة الراسب في CH₂Cl₂ (٣ مل) و TFA (٢ مل). وبعد ساعتين كان التميء قد اكتمل. كما تم تركيز مزيج التفاعل وأضيف ميثانول (٣ مل) و NaBH₄ (٠,٠١١ غم، ٠,٢٩٠ مليمول). وحرك المزيج لمدة ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (٢ مل) وبُخر المذيب. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى باستعمال ٥٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى التجفيف في حالة التجمد للأجزاء النقية المركب المعنون (٠,٠٣٠ غم، ٦٦%) كمادة صلبة بيضاء. M/z : ٦٢٤,٢ (1-M). ¹H NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز، CD₃COOD) ١,١٦ (d, (H٣) ٢,٨٣ - ٢,٩٣ (H٢, m) ٣,٦٨ - ٣,٧٤ (H٥, m) ٣,٩٥ - ٣,٨٨ (H١, m)

مثال ٦٧:

N- [٤- (R^٢, R^٣)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-كلورو فينيل)-٢-} (٤-كلورو فينيل)-٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو-٤- أو كسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
٣- ميثيل-D- فالين

٥. تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٦٣ مليمول) إلى محلول N- [٤- (R^٢, R^٣)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-كلورو فينيل)-٢-} (٤-كلورو فينيل)-٢- أو كسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] غلايسين (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٥٢ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٦ غم، ٠,١٥٧ مليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل) عند ٣٠ °س. وبعد ٣٠ دقيقة تمت إضافة D- ثيث- ليوسين (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٦٣ مليمول) وحرك المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تركيز مزيج التفاعل. تمت إضافة التولوين (٢ مل) وبُخّر. تمت إضافة MeOH (٣ مل) وبوروهيدريد الصوديوم (٠,٠٢٠ غم، ٠,٥٢٣ مليمول). تم الحصول على تحول كامل إلى الكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (١ مل) وتم تركيز المزيج. تمت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيرى باستخدام سائل فصل استشرابي ٠-٥٠% من CH₃CN في ٠,١ ١٥ مولار من محلول NH₄OAc المنظم. وأعطى التحفيف في حالة التجمد المركب المعنون (٠,٠٢١ غم، ٥٨%) كمادة صلبة عديمة اللون. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٠,٨٥ (s, H^٩), ٢,٨٢-٢,٩٨ (m, H^٢), ٣,٧٥-٣,٨١ (m, H^٢), ٣,٩١-٣,٩٦ (m, H^١), ٤,٢٩-٤,٣٧ (m, H^١), ٤,٥٢ (s, H^٢), ٤,٧٠-٤,٧٨ (m, H^١), ٥,٠١-٥,٠٦ (m, H^١), ٦,٩٧-٦,٩٩ (m, H^٢), ٧,١٩-٧,٢١ (m, H^٢), ٧,٣٢-٧,٣٦ (m, H^٨), ٧,٥٢-٧,٦٣ (m, H^١), ٨,٢٧-٨,٣٢ (m, H^١). ٢٠

مثال ٦٨:

N- [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] { ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ -
هيدروكسي إيثيل [ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - D-
- تريتوفان

٥. تمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ غم، ٠,٠١٥ مليمول) إلى محلول N- [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] { ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٤٦ مليمول) و N -
ميثيل مورفولين (٠,٠١٤ غم، ٠,١٣٩ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °س. وبعد
ساعة تمت إضافة DMSO (١ مل) و D- تريتوفان (٠,٠١٩ غم، ٠,٠٩٢ مليمول). وبعد
١٠ دقائق، بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). حُرِّك المزيج لمدة ١٠
دقائق و تمت إضافة MeOH (١ مل) و NaBH₄ (٠,٠٣٥ غم، ٠,٩٢٥ مليمول). تم الحصول
على تحوُّل كامل إلى الكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق
إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظَّم (١ مل). تم تركيز المزيج و تمت تنقية الراسب
بـ HPLC تحضيرى تحضيرى باستخدام سائل فصل استشرابي ٠ - ٥٠% من CH₃CN في
١٥ ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظَّم. وأعطى هذا المركب المعنون (٠,٠٢٨ غم، ٨٣%)
كمادة صلبة عديمة اللون. M/z: ٧٢٧,٠ (1-M). ¹H NMR [(CD₃)₂SO], ٤٠٠ ميغا
هيرتز: ٣,١٨ - ٢,٧٩ (H٤، m)، ٣,٨٠ - ٣,٦١ (H٢، m)، ٤,٢٦ - ٤,٣٤ (H١، m)،
٤,٥٤ - ٤,٤٣ (H٢، m)، ٤,٧٨ - ٤,٦٨ (H١، m)، ٤,٩٧ - ٥,٠٤ (H١، m)،
٧,٥٥ - ٦,٨٤ (H١٧، m)، ٧,٦٥ - ٨,٨٢ (H١، m)، ٨,٢٢ - ٨,٢٥ (H١، m)،
٢٠ ١٠,٧٣ (H١، s).

مثال ٦٩:

N- [٤ - (R^٢، R^٣) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] { ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - D - هيسثيدين

- ٥ تمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ غم، ٠,٠١٥ ملليمول) إلى محلول من N- [٤ - (R^٢، R^٣) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] { ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٤٦ ملليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٤ غم، ٠,١٣٩ ملليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °س. وبعد ساعة تمت إضافة D - هيسثيدين (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٩٢ ملليمول) رابع بيوتيل أمونيوم بروميد (٠,٠٠٣ غم، ٠,٠٠٩ ملليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل (تحول ٣٠%) وُبرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (٢ مل). وأعطت التنقية باستخدام HPLC تحضيري تحضيري وباستعمال سائل فصل استشرابي ٥٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كيتوناً وسطياً، والذي يتم اختزاله عن طريق إضافة MeOH (٣ مل) و NaBH₄ (٠,٠٠٥ غم، ٠,١٣٩ ملليمول). تم الحصول على تحول كامل إلى الكحول المرافق بعد ٥ دقائق. بُرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ١٥ ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (٢ مل) وتم تركيز المزيج. وأعطت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيري تحضيري باستخدام سائل فصل استشرابي ٤٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم. وأعطى هذا المركب المعنون (٠,٠٠١ غم، ٤,٥%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z: ٦٨٠,٠. ¹H NMR [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغاهيرتز]: ?
- ٢٠ ٢,٨٢ - ٢,٩٣ (H٤، m)، ٣,٧١ - ٣,٨٠ (H٢، m)، ٤,١١ - ٤,٣٠ (H٢، m)، ٤,٥٢ (H٢، s)، ٤,٦٨ - ٤,٧٣ (H١، m)، ٥,٠٤ - ٥,٠٧ (H١، m)، ٦,٧٨ - ٧,٥٠ (H١٤، m)، ٧,٩٠ - ٧,٩٦ (H١، m)، ٨,٢٧ - ٨,٣٣ (H١، m).

مثال ٧٠:

-N - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - { ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (٤-فلورو فينيل) }] - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل] فينو كسي [أسيتيل { غلايسيل - ٣ - (٢-نافثيل) - D - ألانين

٥. تمت إضافة TBTU (٠,٠١٩ غم، ٠,٠٦٠ ملليمول) إلى محلول من -N - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - { ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (٤-فلورو فينيل) }] - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل] فينو كسي [أسيتيل { غلايسيل (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٤٦ ملليمول) و -N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٤ غم، ٠,١٣٩ ملليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل) عند ٣٠ س. وبعد ساعة تمت إضافة DMF (٣ مل)، و DMSO (١ مل) و -D - (٢-نافثيل) ألانين
١٠. (٠,٠١١ غم، ٠,٠٥١ ملليمول). و بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل) بعد ساعة. و تمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٣٥ غم، ٠,٩٢٥ ملليمول). وبعد ٥ دقائق، تم الحصول على تحول كامل إلى الكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (١ مل) وتم تركيز المزيج. وأعطت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيرى تحضيرى باستخدام سائل فصل استشرابي ٠ - ٥٥% من CH₃CN في ١٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم. وأعطى هذا المركب المعنون (٠,٠١٧ غم، ٤٨%)
- كمادة صلبة عديمة اللون. M/z: ٦٨٠,٠ (١-M). ¹H NMR [(CD₃)₂SO], ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٣,٢٧ - ٢,٧٥ (H٤، m)، ٣,٨٣ - ٣,٥٥ (H٢، m)، ٤,٥٥ - ٤,٢٥ (H٤، m)، ٤,٦٨ - ٤,٧٩ (H١، m)، ٥,٠٢ - ٤,٩٢ (H١، m)، ٦,٧٢ - ٧,٨٠ (H٢، m)، ٨,٢٦ - ٨,٣٠ (H١، m).

مثال ٧١: ٢٠

-N - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - { ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (٤-فلورو فينيل) }] - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل] فينو كسي [أسيتيل { غلايسيل - ٣ - ميثيل - D - فالين

تمت إضافة TBTU (٠,٠٢١ غم، ٠,٠٦٧ مليمول) إلى محلول من N- $\{[٤-(R^3, R^2)) - ٤] - ٣ - \{[٢-(٤-فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو\} - ٤ -$ أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٠١٧ غم، ٠,١٦٦ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند ٣٠ °م. وبعد ساعة تمت إضافة D-ثيث-ليوسين (٠,٠١١ غم، ٠,٠٨٣ مليمول). تم الحصول على تحول كامل للأמיד المرافق بعد ٣٠ دقيقة. وُبرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة MeOH (٣ مل) و $NaBH_4$ (٠,٠٤٢ غم، ١,١١ مليمول). وبعد ٥ دقائق، بُرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم (١ مل). وتم تركيز مزيج التفاعل وتنقيته بـ HPLC تحضيرى تحضيري باستخدام سائل فصل استشرابي ٥٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم. وتم الحصول على المركب المعنون (٠,٠٢٥ غم، ٦٩%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٦٥٤,٠ (١-M). ^1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ ٤٠٠ ميغا هيرتز: ^1H NMR (s, H٩) ٠,٨٦، (m, H١) ٣,٩٦ - ٣,٩٢، (m, H٢) ٣,٨١ - ٣,٧٦، (m, H٢) ٢,٩٨ - ٢,٨٢، (m, H١) ٤,٣٣ - ٤,٢٦، (s, H٢) ٤,٥٢، (m, H١) ٤,٧٦ - ٤,٦٨، (m, H١) ٥,٠٢ - ٥,٠٧، (m, H١) ٧,٣٧ - ٦,٩٧، (m, H١٢) ٧,٦٣ - ٧,٥٨، (m, H١) ٨,٣٤ - ٨,٢٩، (H١).

مثال ٧٢:

N- $\{[٤-(R^3, R^2)) - ٤] - ٣ - \{[٢-(٤-فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو\} - ٤ -$ أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٠١٧ غم، ٠,١٦٦ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند ٣٠ °م. وبعد ساعة تمت إضافة D-ثيث-ليوسين (٠,٠١١ غم، ٠,٠٨٣ مليمول). تم الحصول على المركب المعنون (٠,٠٢٥ غم، ٦٩%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٦٥٤,٠ (١-M). ^1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ ٤٠٠ ميغا هيرتز: ^1H NMR (s, H٩) ٠,٨٦، (m, H١) ٣,٩٦ - ٣,٩٢، (m, H٢) ٣,٨١ - ٣,٧٦، (m, H٢) ٢,٩٨ - ٢,٨٢، (m, H١) ٤,٣٣ - ٤,٢٦، (s, H٢) ٤,٥٢، (m, H١) ٤,٧٦ - ٤,٦٨، (m, H١) ٥,٠٢ - ٥,٠٧، (m, H١) ٧,٣٧ - ٦,٩٧، (m, H١٢) ٧,٦٣ - ٧,٥٨، (m, H١) ٨,٣٤ - ٨,٢٩، (H١).

تمت إذابة N- $\{[٤-(R^3, R^2)) - ٤] - ٣ - \{[٢-(٤-فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو\} - ٤ -$ أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٠١٧ غم، ٠,١٦٦ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند ٣٠ °م. وبعد ساعة تمت إضافة D-ثيث-ليوسين (٠,٠١١ غم، ٠,٠٨٣ مليمول). تم الحصول على المركب المعنون (٠,٠٢٥ غم، ٦٩%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٦٥٤,٠ (١-M). ^1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ ٤٠٠ ميغا هيرتز: ^1H NMR (s, H٩) ٠,٨٦، (m, H١) ٣,٩٦ - ٣,٩٢، (m, H٢) ٣,٨١ - ٣,٧٦، (m, H٢) ٢,٩٨ - ٢,٨٢، (m, H١) ٤,٣٣ - ٤,٢٦، (s, H٢) ٤,٥٢، (m, H١) ٤,٧٦ - ٤,٦٨، (m, H١) ٥,٠٢ - ٥,٠٧، (m, H١) ٧,٣٧ - ٦,٩٧، (m, H١٢) ٧,٦٣ - ٧,٥٨، (m, H١) ٨,٣٤ - ٨,٢٩، (H١).

وبعد ساعة تمت إضافة D- حمض الغلوكوز أمينيك (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٩٢ ملليمول) ورابع بيوتيل أمونيوم بروميد (٠,٠٠١ غم، ٠,٠٠٥ ملليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ١٥ دقيقة. كما تمت إضافة المزيد من TBTU (١٨ ملغم، ٠,٠٥٦ ملليمول). وبعد ٣٠ دقيقة، كان ما يقارب ٣٠% من تشكّل الأמיד قد تم. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم (٢ مل). وتمت تنقية الكيتون الوسيطى بـ HPLC تحضيرى باستعمال سائل فصل استشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم وجفّف في حالة التجمد. تمت إضافة MeOH (٣ مل) و NaBH_4 (٠,٠٠٥ غم، ٠,١٣٩ ملليمول). وبعد ٥ دقائق، بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم (١ مل). وأعطى تركيز المزيج والتنقية بـ HPLC تحضيرى باستخدام سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظّم المركب المعنون (٠,٠٠٥ غم، ١٦%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : $^1\text{H NMR}$ [(١-M) ٧١٨,٠ (CD₃)₂SO], ٤٠٠ ميغاهيرتز: ٢,٨٢ - ٢,٩٤ (m), (H١, m) ٣,٩٠ - ٣,٨٧, (H٢, m) ٣,٨٠ - ٣,٧٦, (H٤, m) ٣,٥٦ - ٣,٣٤, (H٢, m) ٤,١١ - ٤,٠٧, (H١, m) ٤,٣٢ - ٤,٢٧, (H١, m) ٤,٥٢, (H٢, s) ٤,٧٦ - ٤,٦٨, (H١, m) ٥,٠٥ - ٥,٠٢, (H١, m) ٧,٣٩ - ٦,٩٧, (H١٢, m) ٧,٧٠ - ٧,٦٣, (H١, m) ٨,٣٥ - ٨,٢٨, (H١, m).

مثال ٧٣:

N- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - ? - فينيل - D - فينيل ألانين ٢٠

تمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ ملليمول) إلى محلول من N- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٤٦ ملليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠٢٣ غم، ٠,٢٣١ ملليمول) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند ٣٠ °س.

وبعد ساعة تمت إضافة ملح β -فينيل-D-فينيل ألانين ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٠٣٣ غم، ٠,٠٩٢ مليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ٥ دقائق. وأضيف الماء (١ مل) وتم تركيز المزيج. تمت إضافة MeOH (٣ مل) و NaBH_4 (٠,٠١٧ غم، ٠,٤٦٢ مليمول). وبعد ٥ دقائق، بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم (١ مل) متبوعاً بتركيز مزيج التفاعل. وأعطت التنقية بـ HPLC تحضيرى باستخدام سائل فصل استشرابي ٠-٤٥% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم ومن ثم التجفيف في حالة التجمد المركب المعنون (٠,٠٢١ غم، ٥٩%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٧٦٤,١ (١-M). $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغا هيرتز]: δ ٢,٨٢-٤,٣٣ (H٢, m), ٣,٤٢-٣,٤٩ (H١, m), ٣,٦٦-٣,٧٤ (H١, m), ٤,٢٥-٤,٣٣ (H١, m), ٤,٤٢ (H٢, m), ٤,٤٧ (H١, d), ٤,٦٩-٤,٧٦ (H١, m), ٥,٠٣ (H١, m), ٥,١٢ (H٢, m), ٦,٩٤-٧,٣٨ (H٢٢, m), ٨,١٠-٨,١٤ (H١, m), ٨,٢٤ (H١, m).

مثال ٧٤:

(R٢)-٤-هيكسيل حلقي-٢- $[-N]$ { $[-\text{R}^3, \text{R}^2)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-$ } { $[-٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل] ثيو$ } -٤-أوكسو أزيثدين-٢-يل) فينو كسي [أسيتيل { غلايسيل } أمينو] حمض البيوتانويك

تمت إذابة N { $[-\text{R}^3, \text{R}^2)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-$ } { $[-٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-أوكسو إيثيل] ثيو$ } -٤-أوكسو أزيثدين-٢-يل) فينو كسي [أسيتيل { غلايسين (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٤٦ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °س. وتمت إضافة N-ميثيل مورفولين (٠,٠٣٤ غم، ٠,٣٣٣ مليمول) و TBTU (٠,٠٤٣ غم، ٠,١٣٣ مليمول). وبعد ساعة تمت إضافة صوديوم (R٢)-٢-أمينو-٤-بيوتانات هيكسيل حلقي (٠,٠٣٩ غم، ٠,١٨٩ مليمول) و DMSO (٢ مل) ورابع بيوتيل أمونيوم بروميد (٠,٠٠٤ غم، ٠,٠١١ مليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ساعة واحدة وأضيف الماء (١ مل). وبعد ساعة تمت إضافة MeOH (٢ مل) و NaBH_4 (٠,٠٨٤ غم، ٢,٢٢٠ مليمول). وبعد ٥ دقائق، تم

الوصول إلى التحوّل الكامل إلى الكحول المرافق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المُنظَّم (٢ مل). ومن ثم تمت تنقية المزيّج — HPLC تحضيرى (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المُنظَّم). أعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المعنون (٠,٣٤ غم، ٤٣%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٧٠٨,١ (١- M). $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], ٤٠٠ ميغاهيرتز]: ٠,٧٥ - ١,٦٢ (H١٥, m), ٢,٨٢ - ٢,٩٩ (H٢, m), ٣,٦٨ - ٣,٧٨ (H٢, m), ٣,٩٠ - ٣,٩٦ (H١, m), ٤,٢٣ - ٤,٣٥ (H١, m), ٤,٥٠ (s), ٤,٦٩ - ٤,٧٥ (H٢, m), ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H١, m), ٦,٩٥ - ٧,٣٩ (H١٢, m), ٧,٦٨ - ٧,٨٠ (H١, m), ٨,٢٠ - ٨,٣٤ (H١, m).

۱۰. مثال ۷۵:

(R²)-٤- هيكسيل حلقي-٢- [N-] { ٤- (R³, R²)-١- (٤-فلورو فينيل)-٣- } (٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل)
(فينوكسي) [أسيتيل { غلايسيل) أمينو] حمض البيوتانويك

١٥ ٢- أوكسو إيثيل) ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي} أسيتيل} غلايسين تمت إذابة N- [٤-(R³, R²)-١-(٤- فلورو فينيل)-٣- [٢-(٤- فلورو فينيل)-

(٠,٠٣٥ غم، ٠,٠٦٥ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °س. وتمت إضافة N-ميثيل مورفولين (٠,٠٢٦ غم، ٠,٢٥٩ مليمول) و TBTU (٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ مليمول). وبعد ساعة تمت إضافة (R٢)-أمينو-(بينتيل حلقي) حمض الأسيتيك (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٩٧ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ساعة واحدة وأضيف الماء (١ مل). وبعد ١٠

٢٠. دقائق، تمت إضافة MeOH (٢ مل) و NaBH_4 (٠,٠٣٧ غم، ٠,٩٧١ ملليمول). وبعد ٥

دقائق، تم الوصول إلى التحوّل الكامل إلى الكحول المرافق. بُرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المُنظَّم (٢ مل). ومن ثم تمت تنقية المزيج بـ HPLC تحضيرى (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المُنظَّم). أعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المعنون

$^1\text{H NMR}$ (٠,٠١٨ غم، ٤٢%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٦٦٦,٠ (١- M). $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ ٤٠٠ ميغاهيرتز: ١,١٩ - ١,٦٢ (H٨, m), ٢,١٩ - ٢,١٩ (m), (H١, m) ٢,٨٣ - ٢,٩٥ (H٢, m), ٣,٧٨ (H٢, d), ٤,٠٦ - ٤,١٠ (H١, m), ٤,٢٥ - ٤,٣٠ (H١, m), ٤,٥١ (H٢, s), ٤,٦٨ - ٤,٧٥ (H١, m), ٥,٠٣ - ٥,٠٦ (m), (H١, t) ٨,٢٢ (H١, m) ٨,٠٠ - ٧,٩٥ (H١٢, m) ٧,٣٧ - ٦,٩٧ (H١) ٥.

مثال ٧٦:

N - [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ -
هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيديين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -
٣ - ميثيل - D - أيزو فالين

١٠. تمت إذابة N - [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - (٤-فلورو فينيل) -

٢ - أوكسو إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيثيديين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين
(٠,٠٣٥ غم، ٠,٠٦٥ ملليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °س. وتمت إضافة N - ميثيل
مورفولين (٠,٠٢٦ غم، ٠,٢٥٩ ملليمول) و TBTU (٠,٠٢٧ غم، ٠,٠٨٤ ملليمول).

وبعد ساعة تمت إضافة ٣ - ميثيل - D - أيزو فالين (٠,٠١٣ غم، ٠,٠٩٧ ملليمول) وتم

١٥ تحريك المزيج لمدة ساعتين وأضيف الماء (١ مل). وبعد ١٠ دقائق، تمت إضافة MeOH (٢

مل) و NaBH_4 (٠,٠٣٧ غم، ٠,٩٧١ ملليمول). وبعد ٥ دقائق، تم الوصول إلى التحوّل
الكامل إلى الكحول المرافق وتمت إضافة ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم (٢ مل).

ومن ثم تمت تنقية المزيج بـ HPLC تحضيرى (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من

CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم). أعطى تجفيف الأجزاء النقية في حالة

٢٠ التجمد المركب المعنون (٠,٠٢٠ غم، ٤٧%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z : ٦٥٤,٠

$^1\text{H NMR}$ (١- M). $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ ٤٠٠ ميغاهيرتز: ٠,٧٩ (H٣, d), ٠,٨٧ (d),

(H٣, s) ١,٢٩ - ٢,٠٠ (H١, m), ٢,٠٧ - ٢,٨٤ (H١, m), ٢,٩٤ - ٣,٧٣ (H٢, m),

(H٢, d) ٤,٢٨ - ٤,٢٥ (H١, m), ٤,٥١ (H٢, s), ٤,٦٩ - ٤,٧٥ (H١, m)

٥,٠٣ - ٥,٠٦ (H١, m) ٧,٩٧ - ٧,٣٧ (H١٢, m) ٧,٨٢ (s), (H١) ٨,٢٤ (t). (H١).

مثال ٧٧:

-N { } -٤ - (R٣, R٢) -١ - (٤-فلورو فينيل) -٣ - { } -٢ - (٤-فلورو فينيل) -٢ - ٥ هيدروكسي إيثيل [ثيو] -٤ - أو كسو أزيثيدين -٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-S- (ثيث- بيوتيل)-D- سيستين

١٠. تمت إذابة N { } -٤ - (R٣, R٢) -١ - (٤-فلورو فينيل) -٣ - { } -٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - (أو كسو إيثيل) ثيو { } -٤ - أو كسو أزيثيدين -٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٢٠ ملغم، ٠,٠٣٧ ملليمول) و N- ميثيل مورفولين (٢٠ ميكرو لتر، ٠,١٨ ملليمول) في DMF (٣ مل). وتمت إضافة TBTU (١٤,٦ ملغم، ٠,٠٤٦ ملليمول) وحرك المزيج عند ٣٠ °س لمدة ٤٥ دقيقة. ومن ثم تمت إضافة هيدروكلوريد S-(ثيث- بيوتيل)-D- سيستين (٩,٧ ملغم، ٠,٠٤٥ ملليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ساعة واحدة. وتم التأكد من تكون كيتون المركب المعنون M/z: ٧٠٠,٠. كما تمت إضافة ميثانول (٢ مل) و بوروهيدريد الصوديوم (١٤,٣ غم، ٠,٣٨ ملليمول) وحرك المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. ثم أضيف محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (١,٠ مولار، ٢ مل) وتم تركيز المزيج. يُنقى الراسب بـ HPLC تحضيري على عمود C8. تم استعمال تدرج من ٢٠ - ٤٥% من CH₃CN في ١,٠ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعدها أزيل MeCN من الأجزاء المجموعة تحت ضغط منخفض. أما باقي المحلول المائي فقد تم تحميضه إلى PH ١ بواسطة HCl (١ مولار) واستخلص بواسطة DCM. تم تركيز الطور العضوي تحت ضغط منخفض وأذيب الراسب في MeCN وماء. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (١٦,٥ ملغم، ٦٥%). ¹H NMR (DMSO-d₆, ٤٠٠ ميغاهيرتز): ١,٢١ (s), (H٩) ٢,٧١ - ٢,٧٨ (m), (H١) ٢,٨٢ - ٢,٨٦ (m), (H٣) ٢,٧٤ - ٢,٨٠ (m), (H٢) ٢,١٨ - ٢,٢٦ (m), (H١) ٤,٢٧ (d), (H٠,٥) ٤,٣٠ (d), (H٠,٥) ٤,٥١ (s), (H٢) ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (m), (H١) ٥,٠٣ (d), (H٠,٥) ٥,٠٥ (d), (H٠,٥) ٦,٩٨ (d), (H٢)

٧,١٧ - ٧,٠٥ (H٤, m), ٧,٢٠ - ٧,٢٥ (H٢, m), ٧,٣٠ - ٧,٣٩ (H٤, m), ٧,٩٤ - ٨,٠٦ (H١, b), ٨,٢٦ (H١, t), M/z: ٧٠٠,٠ (H-M) و ٧٠٢,١ (H+M).

مثال ٧٨:

N- [٤- (R٣, R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- (هيدروكسي إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-
N, ٢- ثاني ميثيل ألانين

إلى مزيج من N- [٤- (R٣, R٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-
٢- أوكسو إيثيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين
(٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) و NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٩) في DMF (٣ مل) عند
٣٠ °س تمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ مليمول). وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة
٢٠ دقيقة بعدما تمت إضافة ٢- (ميثيل أمينو) حمض الأيزو بيوتيريك (٠,٠٠٥ غم،
٠,٠٣٨ مليمول). تم تحريك المزيج عند ٣٠ °س لمدة ٢٠ ساعة قبل أن يُردّ التفاعل بصورة
سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). ثم تم تخفيف المزيج بـ MeOH (٢ مل) و
NaBH٤ (٠,٠١٨ غم، ٠,٤٨٦ مليمول). وبعد ١٠ دقائق بُردّ التفاعل بصورة سريعة عن
طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٢ مل) وأزيلت غالية الميثانول
تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيرى باستخدام تدرج من
٢٠-٥٠% من CH٣CN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم. وأعطى تخفيف
الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠١٢ غم،
٥٠% إنتاجية).

٢٠. الكتلة الدقيقة: ٦٤٢,٢١١ (١ + M)⁺

مثال ٧٩:

(R²)-٣-(٤-سيانو فينيل)-٢- [] } (R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-
 { } (٢- (٤-فلورو فينيل)-٣- [] } (٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو)-٤-
 أو كسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو] أسيتيل] أمينو { حمض البروبانويك

٥. تمت إذابة (R²)-٣-(٤-سيانو فينيل)-٢- [] } (R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-
 فينيل) -٣- { } (٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- أو كسو إيثيل] ثيو)-٤- أو كسو أزيديدين-٢-
 يل) فينو كسي] أسيتيل { أمينو] أسيتيل] أمينو { حمض البروبانويك (٠,٠٠٦ غم، ٠,٠٠٨٤
 ملليمول) في ميثانول (١,٥ مل). أضيف NaBH₄ (٠,٠٠٣٥ غم، ٠,٠٩٢ ملليمول) وعندما
 اكتمل التفاعل وفقاً لـ LC-MS أضيفت بضع قطرات من حمض الأسيتيك. أزيل المذيب
 ١٠. تحت ضغط منخفض ونقي الراسب بـ HPLC تحضيري على عمود كروماتسيل C8
 باستخدام تدرج تدريجي من ٣٣,٥%، ٤٣%، ومن ثم ٥٥,٥% من MeCN في ١,٠
 مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد تجفيف الأجزاء
 النقية في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٥ غم (٨٣%) من المنتج المرغوب.

NMR [(CD₃COOD)، ٥٠٠ ميغاهيرتز]: ٣,١٢ - ٢,٩١ (H³, m)، ٣,٣٢ - ٣,٢٦ (H³, m)
 ١٥ (H¹, m)، ٣,٩١ (H², ABq)، ٤,٠٣ - ٤,٠٧ (H¹, m)، ٤,٥٧ (H², s)، ٤,٦٥ (H², s)
 (H¹, brt)، ٤,٨٥ - ٤,٨٠ (H¹, m)، ٤,٩٣ - ٤,٩٠ (H¹, m)، ٦,٩٦ - ٧,٠٨ (H¹, m)
 (H⁶، ٧,٢٦ - ٧,٣٢ (H², m)، ٧,٤١ - ٧,٣٢ (H⁶, m)، ٧,٦٠ (H², d).

مثال ٨٠:

-N [] } (R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- { } (٢- هيدروكسي)-٢- (٤- بيتيل
 ٢٠ فينيل] إيثيل] ثيو)-٤- أو كسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-٣-
 هيكسيل حلقي-D- ألانين

إلى محلول من N- $\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-4-أوكسو-3-] 2-\}$ أو كسو-2- $\{[4-(4-بينتيل فينيل) إيثيل] ثيو\}$ أزيديدين-2-يل فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) و NMM (٠,٠١٢ مل، ٠,١٠٩ مليمول) في DMF (٢ مل) عند ٣٠ °م تمت إضافة TBTU (٠,٠١٩ غم، ٠,٠٥٩ مليمول). وبعد مرور ١٥ دقيقة تمت إضافة غلايسيل -3- هيكسل حلقي-D-ألانين (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) وتم تحريك المزيج عند ٣٠ °م لمدة ٢٢ ساعة. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل) قبل أن يتم تخفيفه بـ MeOH (٢ مل). وإلى هذا المحلول أُضيف $NaBH_4$ (٠,٠٢٠ غم، ٠,٥٢٩ مليمول) وحُرِّك المزيج لمدة ١٠ دقائق. بُرد هذا التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظَّم (٣ مل) وأزيلت غالبية الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيري باستخدام تدرُّج من ٢٠ - ٦٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظَّم. وأعطى تجفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠٠٩ غم، ٣٢% إنتاجية).

NMR $[(CD_3OD), 400 \text{ ميغا هيرتز}]$: $1.03 - 0.82$ (H٥, m), $1.45 - 1.10$ (m), $1.85 - 1.75$ (H٨, m), $2.60 - 2.51$ (H١, m), $2.89 - 3.08$ (H٢, m), $4.04 - 3.91$ (H٣, m), $4.49 - 4.42$ (H١, m), $4.60 - 4.56$ (H٢, m), $4.87 - 4.71$ (H٢, m), $6.95 - 7.10$ (H٦, m), $7.35 - 7.18$ (H٦, m).

مثال ٨١:

N- $\{[4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-(2-هيدروكسي-2-] 4-\}$ (ميثيل ثيو) فينيل] إيثيل} ثيو-4-أوكسو أزيديدين-2-يل فينو كسي] أسيتيل غلايسيل -3-D-ألانين

إلى محلول من {٤- [R³, R²]-١-(٤- فلورو فينيل) -٣- } ٢-هيدروكسي-٢- [٤- (ميثيل ثيو) فينيل] إيثيل { ثيو } -٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي { حمض الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) و NMM (٠,٠٢٥ مل، ٠,٢٢٧ مليمول) في DMF (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٥ غم، ٠,٠٧٨ مليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة ٩٠ دقيقة بعدما تمت إضافة غلايسيل -٣- هيكسل حلقي-D- ألانين (٠,٠١٠ غم، ٠,٠٤٤ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ٢٢ ساعة قبل أن يُبرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). وتم تخفيف المزيج بـ MeOH (١ مل) وبعد ذلك أُضيف NaBH₄ (٠,٠١٦ غم، ٠,٤٢٣ مليمول). وبعد مرور ١٠ دقائق بُرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (٢ مل) وأزيلت غالبية الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠ - ٦٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠٠٩ غم، ٣٢% إنتاجية).

١٥ m/z -ES: ٧٢٣, ١ (١-M). 1H NMR (DMSO, ٤٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٧٥ - ٠,٩٥ (m), ١,٣٥ - ١,٠٥ (H٢, m), ١,٧٢ - ١,٤٢ (H٤, m), ٢,٤٣ - ٢,٤٧ (H٧, m), ٢,٩٧ - ٢,٨٥ (H٣, m), ٤,٢٣ - ٤,١٥ (H٢, m), ٤,٢٦ - ٤,٣٢ (H١, m), ٤,٥٣ (H٢, s), ٤,٧٤ - ٤,٦٥ (H١, m), ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H١, m), ٥,٦٦ (bs), ٧,٠٣ - ٦,٩٧ (H١, m), ٧,٢٩ - ٧,١٣ (H٢, m), ٧,٢٩ - ٧,٣٥ (H٨, m), ٧,٤١ (H٢, m), ٨,٠٦ - ٧,٩٦ (H١, m), ٨,٢٢ - ٨,٢٩ (H١, m).

٢٠ مثال ٨٢:

-N { ٤- [R³, R²]-١-(٤- فلورو فينيل) -٣- } ٢-هيدروكسي-٢- [٤- (ميثيل ثيو) فينيل] إيثيل { ثيو } -٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي { أسيتيل غلايسيل-D - فالين

تم تحريك محلول من {٤- [R٣, R٢]-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} (٢-هيدروكسي-
 ٢- [٤- (ميثيل ثيو) فينيل] إيثيل {ثيو}-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل] فينو كسي {حمض
 الأسيتيك (٠,٠١٥ غم، ٠,٠٢٩ مليمول) وهيدروكلويد ثيث- بيوتيل غلايسيل-D-
 فالينات (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٤ مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٣ مل، ٠,١١٨
 مليمول) في DCM (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة ولمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك تمت إضافة
 TBTU (٠,٠١٤ غم، ٠,٠٤٤ مليمول). وبعد ١٧ ساعة كان التحوّل إلى المركب الوسطي
 (m/z: ٧٢٤, ٧+M) قد اكتمل. وتم تخفيف المحلول بواسطة TFA (٢ مل) وسُمح له بأن
 يُحرّك لمدة ساعتين. تم تركيز الحمض الناتج (m/z: ٦٦٨, ٦+M) وأُذيب الراسب في
 MeOH (٣ مل). وإلى هذا المحلول أُضيف NaBH₄ (٨٠ ملغم، ٢,١١ مليمول) تدريجياً حتى
 يكتمل تفاعل اختزال الكيتون (LC/MS). بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١
 مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم (٣ مل) قبل أن تُزال غالبية الميثانول تحت ضغط
 منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيرياً باستخدام تدرّج من ٢٠-٥٠% من
 MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم كسائل الفصل الاستشرابي.
 وأعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون
 (٠,٠١٤ غم، ٧٠% إنتاجية). ١٥

١H NMR (CD₃OD, ٤٠٠ ميغاهيرتز) ? : ٠,٨٨ - ٠,٩٨, ES-m/z: ٦٦٩, ٠ (١-M).
 (H٦, m), ٢,٢٣ - ٢,١٠, (H١, m), ٢,٤٧ - ٢,٤٠, (H٣, m), ٢,٨٩ - ٣,٠٨, (m)
 (H٢, s), ٤,٠٦ - ٣,٩٣, (H٣, m), ٤,٣١, (H١, d), ٤,٥٣, (H٢, s), ٤,٥٩, (H٢, s)
 (H٢, m), ٤,٨٤ - ٤,٧٣, (H٢, m), ٧,٠٧ - ٦,٩٥, (H٤, m), ٧,١٣ - ٧,١٨, (H٢, m)
 (H٦, m), ٧,٣٤ - ٧,٢١. ٢٠

مثال ٨٣:

N- {٤- [R٣, R٢]-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} (٢-هيدروكسي-٢- [٤- (ميثيل
 ثيو) فينيل] إيثيل {ثيو}-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل] فينو كسي {أسيتيل} غلايسيل-٣-
 D- فالين

إلى محلول من {٤-} [(R^٢, R^٣)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} {٢-هيدروكسي-٢-} [٤- (ميثيل ثيو) فينيل] إيثيل {ثيو}-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل] فينو كسي {حمض الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) و NMM (٠,٠٢٠ مل، ٠,١٨٢ مليمول) في DMF (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٦٢ مليمول). وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة وبعد ذلك تمت إضافة غلايسيل -٣- ميثيل-D- فالين (٠,٠٠٨ غم، ٠,٠٤٣ مليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ١٨ ساعة قبل أن يُبرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). وتم تخفيف المزيج بـ MeOH (١ مل) وبعد ذلك أُضيف NaBH₄ (٠,٠٤٠ غم، ١,٠٠٦ مليمول). وبعد مرور ١٠ دقائق بُرّد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (٢ مل) وأزيلت غالبية الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيرى باستخدام تدرّج من ٢٠-٦٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمّد المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠٠٦ غم، ٢٢% إنتاجية).

١٥ ES-m/z: ٦٨٣,٠ (١-M). 1H NMR (DMSO, ٥٠٠ ميغا هيرتز) ? : ٠,٨٨ - ٠,٩٤ (H^٩, m), ٢,٤٤ - ٢,٤٦ (H^٣, m), ٢,٨٥ - ٢,٩٨ (H^٢, m), ٣,٨٠ - ٣,٨٧ (m), ٤,٠١ - ٤,٠٧ (H^١, m), ٤,٢٧ - ٤,٣٥ (H^١, m), ٤,٥٥ (H^٢, s), ٤,٦٦ - ٤,٧٥ (H^١, m), ٥,٠١ - ٥,٠٧ (H^١, m), ٦,٩٧ - ٧,٠٣ (H^٢, m), ٧,١٤ - ٧,٢٩ (H^٢, m), ٧,٣٦ - ٧,٤١ (H^٢, m), ٧,٧٠ - ٧,٨٥ (H^١, m), ٨,٢٨ - ٨,٣٣ (H^١, m). (H^١).

٢٠ مثال ٨٤:

-N {٤-} [(R^٢, R^٣)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} {٢-} {٤-فلورو فينيل}-٢-هيدروكسي [إيثيل] ثيو {ثيو}-٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل] فينو كسي {أسيتيل} غلايسيل-٤- ميثيل-D- ليوسين

تمت إذابة N- [٤-(R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-] [٢-(٤-فلورو فينيل)-] ٥
 ٢- (أو كسو إيثيل) ثيو-٤- (أو كسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٢٠
 ملغم، ٠,٠٣٧ مليمول) في DMF (١,٥ مل). وتمت إضافة N-ميثيل مورفولين (١٣
 ميكرو لتر، ١١٨ ميكرو مول) و TBTU (١٥ ملغم، ٠,٠٤٧ مليمول) وحرك المزيج لمدة
 ساعة واحدة. ومن ثم تمت إضافة -? ثيث- بيوتيل-D-ألانين (١١ ملغم، ٠,٠٧٦
 مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ٣ ساعات. وأضيف الماء (٠,٢ مل) وحرك المزيج لمدة ١٥
 دقيقة. تمت إضافة MeOH (٢ مل) و NaBH₄ (١٥ ملغم). وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة
 NH₄OAc (مُحفز ٢٠ ملغم). وتم إجراء التنقية باستعمال HPLC تحضيرى على عمود C8.
 واستُخدم تدرج من ٢٠-٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc كالطور
 المتحرك. أعطى التجفيف في حالة التجمد ١٧,٥ ملغم (٧٠%) من المركب المعنون. M/z:
 ٦٦٨ (١-M). NMR (DMSO، ٤٠٠ ميغا هيرتز): ٨,٢٤ (t، H١)، ٧,٧٧-٧,٨٧ (m،
 H١)، ٧,٣٢-٧,٤٠ (s، H٤)، ٧,٢٢-٧,٢٧ (m، H٢)، ٧,١٩-٧,٠٧ (m، H٤)،
 ٦,٩٩ (d، H٢)، ٥,٠٦ (dd، H١)، ٤,٧٠-٤,٧٨ (m، H١)، ٤,٥٣ (s، H٢)،
 ٤,٣١ (dd، H١)، ٤,٠٩-٤,١٧ (m، H١)، ٣,٦٥-٣,٨١ (m، H٢)، ٢,٨٤-
 ٣,٠٠ (m، H٢)، ١,٦٥ (dd، H١)، ١,٤٢ (dd، H١)، ٠,٨٦ (s، H٩). ١٥

مثال ٨٥:

N- [٤-(R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-] [٢-(٤-فلورو فينيل)-] ٢-
 هيدروكسي إيثيل] ثيو-٤- (أو كسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل-٣-
 -بيتيل حلقي-D-ألانين

٢٠ إلى محلول من N- [٤-(R³, R²)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-] [٢-(٤-فلورو
 فينيل)-٢- (أو كسو إيثيل) ثيو-٤- (أو كسو أزيثيدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل {
 غلايسين (٠,٠٥ غم، ٠,٠٩٢ مليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٠٣٧ غم،
 مليمول) في DMF (٢ مل)، تحت جو من النيتروجين، تمت إضافة TBTU (٠,٠٣٩ غم،
 ٠,١٢ مليمول). وبعد مرور ساعة ونصف تمت إضافة ٣-بيتيل حلقي-D-ألانين

(٠,٠٢٢ غم، ٠,١٣٩ مليمول). وسمح للمزيج بأن يتحرك لمدة ساعة بحيث تمت إضافة الماء (١ مل) بعد ذلك. وبعد مرور ١٠ دقائق، تمت إضافة MeOH (٢ مل) و NaBH₄ (٠,٠٣٥ غم، ٠,٩٢٥ مليمول). تم الوصول إلى تحوّل كامل للكحول المرافق بعد مرور ٥ دقائق. بُرد هذا التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من NH₄OAc المُنظَّم (٢ مل) وتم فصل المنتج باستخدام HPLC تحضيرى للمزيج (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH₃CN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المُنظَّم). وأعطى تجفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المرغوب كمادة صلبة عديمة اللون (٠,٠٣١ غم، ٤٩% (m/z : ٦٨٠,٧).¹H NMR [(CD₃)₂SO، ٤٠٠ ميغاهيرتز] : ٠,٩٧ - ١,١٠ (m, H₂), ١,٣٨ - ١,٨١ (m, H₉), ٢,٨٤ - ٢,٩٤ (m, H₂), ٣,٧٧ (d, H₂), ٤,١١ - ٤,١٦ (m, H₁), ٤,٢٥ - ٤,٢٨ (m, H₁), ٤,٥١ (s, H₂), ٤,٧٩ - ٤,٧٥ (m, H₁), ٥,٠٣ - ٥,٠٦ (m, H₁), ٦,٩٧ - ٧,٣٧ (m, H₁₂), ٨,٠٢ - ٨,٠٦ (m, H₁), ٨,٢٢ (t, H₁).

مثال ٨٦:

N- [٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - هيدروكسي - ٢ - (٤ - ميثوكسي بينتيل إيثيل) ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { ١٥ غلايسيل - ٣ - ميثيل - D - فالين

إلى محلول من [٤ - (R³, R²) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] - ٢ - ميثوكسي فينيل - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٠٤ غم، ٠,٠٨١ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٣٣ غم، ٠,٣٢٣ مليمول) في DMF (٢ مل)، تحت جو من النيتروجين، تمت إضافة TBTU (٠,٠٣٤ غم، ٠,١٠٥ مليمول). وبعد مرور ساعة ونصف تمت إضافة ملح غلايسيل - ٣ - ميثيل - D - فالين ثالث فلورو أسيتات (٠,٠٣٧ غم، ٠,١٢١ مليمول). وسمح للمزيج بأن يتحرك لمدة ساعة بحيث تمت إضافة الماء (١ مل) بعد ذلك. وبعد مرور ١٠ دقائق، تمت إضافة MeOH (٢ مل) و NaBH₄ (٠,٠٣١ غم، ٠,٨٠٧ مليمول). تم الوصول إلى تحوّل كامل للكحول

المرافق بعد مرور ٥ دقائق. بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من NH_4OAc المنظم (٢ مل) وتم فصل المنتج باستخدام HPLC تحضيرى للمزيج (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم). وأعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المرغوب كمادة صلبة عديمة اللون (٠,٠٢٧ غم، ٥٠% m/z : ٦٦٦,٧ (١- M). $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO، ٤٠٠ ميغاهيرتز]:

٠,٨٨ (H٩، s)، ٢,٩٣ - ٢,٨١ (H٢، m)، ٣,٦٩ - ٣,٧٠ (H٣، m)، ٣,٨٢ (d)، ٤,٠٣ - ٤,٠٧ (H٢، m)، ٤,٢٢ - ٤,٢٥ (H١، m)، ٤,٥١ (H٢، s)، ٤,٦١ (H٢، s)، ٤,٦٨ (H١، m)، ٥,٠٣ - ٥,٠١ (H١، m)، ٦,٨١ - ٧,٣٦ (H١٢، m)، ٧,٨١ (H١٢، m)، ٧,٨٦ (H١، m)، ٨,٢٥ (H١، t).

١٠. مثال ٨٧:

$\text{-N} \left\{ \left[\text{-٤-} (R^3, R^2) \right] \text{-٣-} \left\{ \left[\text{-٢-} (٤\text{-إيثوكسي فينيل}) \text{-٢-} \text{هيدروكسي إيثيل} \right] \right\} \right\}$
 ثيو-١- (٤-فلورو فينيل) -٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل (فينوكسي) [أسيتيل]
 غلايسيل-٣- ميثيل-D-فالين

١٥ إلى محلول من $\text{-N} \left\{ \left[\text{-٤-} (R^3, R^2) \right] \text{-٣-} \left\{ \left[\text{-٢-} (٤\text{-إيثوكسي فينيل}) \text{-٢-} \text{أوكسو} \right. \right. \right\}$
 إيثيل] ثيو-١- (٤-فلورو فينيل) -٤- أوكسو أزيديدين-٢-يل (فينوكسي) حمض
 الأسيتيك (٠,٠٤ غم، ٠,٠٧٨ مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٠,٠٣٢ غم، ٠,٣١٤ مليمول) في DMF (٢ مل)، تحت جو من النيتروجين، تمت إضافة TBTU (٠,٠٣٣ غم، ٠,١٠٢ مليمول). وبعد مرور ٤٥ دقيقة، تمت إضافة ملح غلايسيل-٣- ميثيل-D-فالين ثالث فلورو أسيتات (٠,٠٣١ غم، ٠,١٠٢ مليمول). وسمح للمزيج بأن يتحرك لمدة ١٥ دقيقة بحيث تمت إضافة الماء (١ مل) بعد ذلك. وبعد مرور ١٠ دقائق، تمت إضافة MeOH ٢٠ (٢ مل) وNaBH₄ (٠,٠٣٠ غم، ٠,٧٨٥ مليمول). تم الوصول إلى تحول كامل للكحول
 المرافق بعد مرور ٥ دقائق. بُرد هذا التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من NH_4OAc المنظم (٢ مل) وتم فصل المنتج باستخدام HPLC تحضيرى للمزيج (سائل الفصل الاستشرابي ٠ - ٥٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم). وأعطى

تجفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المرغوب كمادة صلبة عديمة اللون (٠,٠٢٧ غم، ٥٠%). m/z : ٦٨٠,٨ (١- M). ^1H NMR. $[(CD_3)_2SO]$, ٤٠٠ ميغاهيرتز [?:
(H^9 , s) ٠,٨٩، -١,٢٦ - ١,٣٠ (H^{13} , m)، -٢,٨١ - ٢,٩٢ (H^{12} , m)، ٣,٨٢ (d)،
(H^{12} , m) ٣,٩٩ - ٣,٩٣، -٤,٠٥ - ٤,٠٨ (H^{11} , m)، -٤,٢٢ - ٤,٢٥ (H^{11} , m)،
٤,٥١ (H^{12} , s)، -٤,٦٠ - ٤,٦٧ (H^{11} , m)، -٥,٠١ - ٥,٠٣ (H^{11} , m)، -٦,٧٩ - ٧,٣٦
(H^{12} , m)، ٨,٢٥ (H^{11} , t).

مثال ۸۸ :

۱۰- (۴- میٹوکسی بیتریل)-D- سیسٹین

إلى محلول مُحرَّك من N -[$\{4-(R^3, R^2)-(1-(4-فلورو فينيل)-3-\} \{2-4\}$ فلورو فينيل)- 2 -أوكسو إيثيل] ثيو}- 4 -أوكسو أزيثدين- 2 -يل) فينوكسي] أسيتيل {غلايسين (3, 21 ملغم، 0.39، 0.03 مليمول) في DMF (3 مل) تمت إضافة N -ميثيل مورفولين (20 ميكرو لتر، 18، 0.1 مليمول) و TBTU (1، 15 ملغم، 0.47، 0.04 مليمول) وحرَّك المزيج عند درجة حرارة 30 °س لمدة 35 دقيقة. كما تمت إضافة S -(4-ميثوكسي بيزيل)- D -سيستين (8، 12 ملغم، 0.03، 0.05 مليمول). وسمح للمزيج بأن يتحرك لمدة ساعة عند درجة حرارة 30 °س ولمدة ساعة ونصف عند درجة حرارة المحيط. تم التأكد من تكوُّن كيتون المركب المعنون. M/z : 764, 11 ($M+1$) و 762, 06 ($M-1$). و تمت إضافة الميثانول MeOH (3 مل) وبوروهيدريد الصوديوم (15 ملغم، 0.4، 0.04 مليمول) وحرَّك المزيج لمدة 20 دقيقة. و تمت إضافة أسيتات الأمونيوم (25 ملغم) وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية محلول-DMF الباقي باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8، الأشعة فوق البنفسجية 240 / 260 نانومتر. تم استخدام تدرُّج من 20-47% من MeCN في 0.1 مولار من محلول NH_4OAc المُنظَّم كسائل الفصل الاستشراي. و تمت إزالة MeCN من الأجزاء المجموعة تحت ضغط منخفض. وتم تحميض المحلول المائي الباقي إلى pH 1 بإضافة

KHSO₄ (٢ مولار) وتم استخلاصه بواسطة DCM. تم تركيز الطور العضوي تحت ضغط منخفض وأذيب الراسب في MeCN وماء. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (١٠,٧ ملغم، ٣٦%).

¹H NMR (DMSO-d₆, ٤٠٠ ميغا هيرتز) ٢,٨٠ - ٢,٦٠ (H٢, m), ٢,٨٣ - ٢,٩٧ (m), ٣,٦٦ - ٣,٦٩ (H٢, bd), ٣,٦٩ (H٣, s), ٣,٧٧ - ٣,٨١ (H٢, bd), ٤,٢٤ - ٤,٣٣ (H٢, m), ٤,٥٢ (H٢, s), ٤,٦٧ - ٤,٧٦ (H١, m), ٥,٠٣ (d), ٥,٠٥ (H٠, s).

٥,٠٦ - ٥,٩٠ (H١, b), ٦,٨٢ (H٢, d), ٦,٩٨ (H٢, d), ٧,٠٥ - ٧,٢٥ (m), ٧,٣٠ - ٧,٣٨ (H٨), ٨,٠٠ - ٨,١٠ (H١, b), ٨,٣٠ (H١, t), M/z: ٧٦٤,٠٧ (١ - M).

مثال ٨٩:

N- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢} - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل - O - بيتريل - L - سيرين

١٥ إلى محلول مُحرك من N- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢} - ٢ -

فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل فينو كسي [أسيتيل] غلايسين (٢٠,٣ ملغم، ٠,٠٣٨ مليمول) في DMF (٢ مل) تمت إضافة N- ميثيل

مورفولين (١٥ ميكرو لتر، ٠,١٤ مليمول) و TBTU (١٤,٨ ملغم، ٠,٠٤٦ مليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة ٣٠ °س لمدة ساعة ونصف. كما تمت إضافة O-بيتريل - L -

٢٠ سيرين (٨,٨ ملغم، ٠,٠٤٥ مليمول) وحرك المزيج طوال الليل. تم التأكد من تكون كيتون

المركب المعنون. M/z: ٧١٨,٠٤ (١ + M) و ٧١٦,٠٢ (١ - M). وتمت إضافة الميثانول (٣ مل)

وبوروهيدريد الصوديوم (١٠,٣ ملغم، ٠,٢٧ مليمول) وحرك المزيج لمدة ساعة ونصف. وتمت إضافة أسيتات الأمونيوم (٢٠ ملغم). تمت تنقية محلول DMF الباقي

باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8، الأشعة فوق البنفسجية ٢٤٠ / ٢٦٠ نانومتر. تم استخدام تدرج من ٢٠ - ٤٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. جُمعت الأجزاء النقية وتمت إزالة MeCN تحت ضغط منخفض. وتم تحميص المحلول المائي الباقي إلى pH ١ بإضافة HCl (١ مولار) وتم استخلاصه بواسطة DCM. تم تركيز الأطوار العضوية وأذيب الراسب في MeCN وماء. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (٢,٣ ملغم، ٨,٥%).

H-NMR (DMSO-d₆, ٤٠٠ ميغاهيرتز) ٢,٨٥ - ٢,٩٤ (H٢, m), ٣,٦٣ - ٣,٥٨ (m), (H٢, d) ٣,٨٣, (H١, m) ٣,٧٥ - ٣,٦٩, (H٢, d) ٤,٢٥, (H٠,٥, d) ٤,٢٧, (H٠,٥, d) ٤,٤٤ - ٤,٣٩, (H١, m) ٤,٤٦, (H٢, d) ٤,٥١, (H٢, s) ٤,٧٥ - ٤,٦٨, (H١, m) ٥,٠٣, (H٠,٥, d) ٥,٠٦, (H٠,٥, d) ٦,٩٨, (H٢, d) ٧,١٧ - ٧,٠٥, (H١, m) ٧,٢٦ - ٧,٢٠, (H٤, m) ٧,٣٩ - ٧,٢٨, (H٣, m) ٨,٢٠, (H١, d) ٨,٢٥. (H١, t) ٧١٨,١٠ :M/z. (١ - M).

مثال ٩٠:

-N [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢} - ٢] - ٢ - هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل-S - (٤ - ميثيل بيتريل) -D - سيستين

٢٠ إلى محلول مُحرك من -N [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - {٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢} - ٢] - ٢ - فلورو فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسين (١٩,٩ ملغم، ٠,٠٣٧ مليمول) في DMF (٢ مل) تمت إضافة -N ميثيل مورفولين (١٥ ميكرو لتر، ٠,١٤ مليمول) و TBTU (١٤,٤ ملغم، ٠,٠٤٥ مليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة ٣٠ °س لمدة ٤٥ دقيقة. كما تمت إضافة -S (٤ - ميثوكسي بيتريل) -D - سيستين (١٠,٥ ملغم، ٠,٠٤٧ مليمول). ويُحرك المزيج لمدة ساعة عند درجة حرارة ٣٠ °س. تم التأكد من تكون كيتون المركب المعنون. ٧٤٨,٠٢ :M/z. (١ + M).

وتمت إضافة الميثانول (٢ مل) وبوروهيدريد الصوديوم (١٤,٧ ملغم، ٠,٣٩ مليمول) وحرك المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة أسيتات الأمونيوم (٢٠ ملغم) وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية محلول DMF الباقي باستخدام HPLC تحضيرى على عمود C8، الأشعة فوق البنفسجية ٢٤٠ / ٢٦٠ نانومتر. تم استخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وتمت إزالة MeCN من الأجزاء النقية المجموعة تحت ضغط منخفض. وتم تخميض المحلول المائي الباقى إلى pH ١ بإضافة HCl (١ مولار) وتم استخلاصه بواسطة DCM. تم تركيز الأطوار العضوية تحت ضغط منخفض وأذيب الراسب في MeCN وماء. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (٨,٧ ملغم، ٣١,٥%).

١٠. H NMR (DMSO-d₆, ٤٠٠ ميغاهيرتز) ٢,٢٤ (H٣, s), ٢,٦٠ - ٢,٦٨ (H١, m), ٢,٧٢ - ٢,٧٩ (H١, m), ٢,٨٦ - ٢,٩٤ (H٢, m), ٣,٦٨ (H٢, s), ٣,٨٢ (d), ٤,٢٥ (H٢, d), ٤,٣٩ - ٤,٤٦ (H١, m), ٤,٥٢ (H٢, s), ٤,٦٧ - ٤,٧٧ (H٢, d), ٥,٠٣ (H١, m), ٥,٠٦ (H١, d), ٥,٠٦ (H١, d), ٥,٦٠ - ٥,٦٧ (H١, bs), ٦,٩٨ (H١, m), ٧,٠٥ - ٧,١٨ (H٨, m), ٧,٢٠ - ٧,٢٥ (H٢, m), ٤,٣٩ - ٤,٣٠ (H٢, m), ٨,٢٣ - ٨,٣٢ (H٢, m), ١٢,٨٠ - ١٢,٩٥ (H١, bs). M/z: ٧٤٨,٠٤ (١-M).

مثال ٩١:

٢٠. D-أورنيثين -N { ٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } هيدروكسي إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل - D-أورنيثين

تمت إذابة N- { ٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤-فلورو فينيل) - ٣ - } { ٢ - (٤-فلورو فينيل) - ٢ - } أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسين D-أورنيثين (٠,٠٢١ ملغم، ٠,٣٢ مليمول) في ميثانول (١,٥ مل) تمت إضافة NaBH₄

(٠,٠٠٣٢ غم، ٠,٠٨٥ مليمول) وبعد ما يقارب ١٥ دقيقة كان التفاعل قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. تمت إضافة بضعة قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيري على عمود كروماتوسيل C8 باستخدام تدرج من ٣٧% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على ٠,٠١٨ غم (٨٥%) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون.

NMR (٥٠٠ ميغا هيرتز) CD_3COOD ، (١,٨٠ - ١,٦٢ (H٣، m)، (٢,٠٠ - ١,٩١ (m)، (H١) ٣,٩٨ (H٤، m)، (٣,١٠ - ٢,٩٢ (H١) ٤,٠٥ (H٢، ABq)، (٤,٠٥ (H٠,٥، d)، (٤,٠٨ (d)، (H٠,٥) ٤,٣٢ - ٤,٢٧ (H١، m)، (٤,٦٤ (H٢، s)، (٤,٨٧ - ٤,٨٢ (H١، m)، (٤,٩٣ (H١، m)، (H٠,٥، d) ٤,٩٤ (H٠,٥، d)، (٦,٩٩ - ٧,٠٦ (H٤، m)، (٧,٠٩ (H٢، d)، (٧,٢٨ - ٧,٣٣ (H٢، m)، (٧,٤١ - ٧,٣٣ (H٤، m).

مثال ٩٢:

N- [٤- (R٣، R٢)-١- (٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو]-٤- أوكسو أزيثدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل- N^٦، N^٦ -ثاني ميثيل-L- أسيتات لايسين

تمت إذابة N- [٤- (R٣، R٢)-١- (٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢- أوكسو إيثيل] ثيو]-٤- أوكسو أزيثدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل N^٦، N^٦ -ثاني ميثيل-L- لايسينات (٠,٠٥ ملغم، ٠,٠٠٧ مليمول) في ميثانول (١,٥ مل). تمت إضافة $NaBH_4$ (٠,٠٠٦٥ غم، ٠,٠١٧٢ مليمول) وبعد ما يقارب ١٥ دقيقة كان التفاعل قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. وتمت إضافة بضعة قطرات من حمض الأسيتيك. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيري على عمود كروماتوسيل C8 باستخدام تدرج من ٣٣,٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول

أسيئات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على ٠,٠٠٤ غم (٧٣%) من المركب المرغوب كملح أسيئات.

(m) 1,78-1,72, (H2, m) 1,43-1,33 (ميغا هيرتز) (CD3COOD) NMR
 3,94, (H4, m) 3,08-2,91, (H6, s) 2,83, (H4, m) 1,98-1,80, (H3
 4,61, (H1, m) 4,30-4,20, (H0,0, d) 4,00, (H0,0, d) 4,02, (H2, s)
 -6,96, (H0,0, d) 4,92, (H0,0, d) 4,90, (H1, m) 4,80-4,79, (H2, s)
 .(H4, m) 7,38-7,30, (H2, m) 7,30-7,20, (H6, m) 7,08

مثال ۹۳:

۱۰. $\{ -N \quad -4 \quad (R^3, R^2) - 1 - (4 - \text{فلورو فینیل}) - 3 - \{ (2 - (4 - \text{فلورو فینیل}) - 2 \} - 2$
 هیدروکسی [ایٹیل] ٹیو { ۴ - اوکسو آزیٹیدین - ۲ - یل } فینوکسی [آسیٹیل] { غلایسیل - b،
 b - ثانی میٹیل - D- فینیل آلانین

إلى محلول مُحرَّك من N- $\{[4-(R^3, R^2)]-1-(4-\text{فلورو فينيل})-3-\}$ } -2- -4- { فلورو فينيل)-2- أوكسو إيثيل] ثيو} -4- أوكسو أزيثيدين-2- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين (٢٥,٢ ملغم، ٠,٠٤٧ مليمول) في DMF (٢ مل) تمت إضافة N-ميثيل مورفولين (٣٠ ميكرو لتر، ٠,٠٢٧ مليمول) و TBTU (١٨,٠ ملغم، ٠,٠٥٦ مليمول) وحرَّك المزيج عند درجة حرارة ٣٠ °س لمدة ساعة واحدة. كما تمت إضافة β , ?- ثاني ميثيل-D-فينيل ألانين ثالث فلورو أسيتات (١٠,٥ ملغم، ٠,٠٤٧ مليمول) ويُحرَّك المزيج لمدة ساعة ورُبع عند درجة حرارة ٣٠ °س. تم التأكد من تكوُّن كيتون المركب المعنون.

M/z: ٧١٦,٠٧ (+M) و ٧١٤,٠٥ (-M). وتمت إضافة الميثانول (٢ مل) وبوروهيدريد الصوديوم (١٤,٧ ملغم، ٠,٣٩ مليمول) وحرَّك المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة الماء (٠,٥ مل). كما تمت إضافة الميثانول (٢ مل) وبوروهيدريد الصوديوم (١٨,٢ ملغم، ٠,٤٨ مليمول) وحرَّك المزيج لمدة ٢٥ دقيقة. أُسيتات الأمونيوم (٣٠ ملغم) وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية محلول-DMF الباقي باستخدام HPLC تحضيري. تم

استخدام تدرّج من ٢٠ - ٤٨ % من MeCN في ١, ٠ مولار من محلول NH₄OAc المنظّم كسائل الفصل الاستشراي. وتمت إزالة MeCN وتم تحميص المحلول المائي الباقي إلى pH ١ بإضافة HCl (١ مولار) وتم استخلاصه بواسطة DCM. تم تركيز الأطوار العضوية تحت ضغط منخفض وأذيب الراسب في MeCN وماء. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (٢٠,٥ ملغم، ٦٢%).

δ (m) 3.0 - 2.7, (H₆, m) 1.32 - 1.27 (ميغا هيرتز) (DMSO-d₆) H NMR
 δ (H₁, s) 4.30 - 4.20, (H₁, dd) 3.79, (H₁, m) 3.67 - 3.50, (H₂
 δ (d) 4.99, (H₁, m) 4.78 - 4.68, (H₃, m) 4.03 - 4.00, (H₁, s) 4.4.
 δ (H₁, m) 7.18 - 7.00, (H₂, m) 6.98 - 6.88, (H₁, s, d) 4.00, (H₁, s
 δ (H₁, t) 8.22, (H₁, m) 7.70 - 7.40, (H₁, m) 7.40 - 7.20. 1.
 (1 - M) 716.07 و (1 + M) 718.09

مثال ۹۴ :

١٥ كربامويل { بيتزيل } كربامويل ميثوكسي [فينيل } ازيثيدين - ٢ - ون
 (R)-{ ٤ - [N - (R)-? - N] - ٢ - (هيدروكسي) - ١ - (S) - (كربوكسي) ايثيل]
 ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (R) - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي ايثيل ثيو] - ٤ -

إلى محلول من ١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)- [٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-٤-(R)-
 {٤-N-(R)-N} [٢-(هيدروكسي)-١-(S)- (كربوكسي) إيثيل] كربامويل
 بيتريل) كربامويل ميثوكسي] فينيل { أزيثيدين -٢- ون (٠,٠٣٩ ملغم، ٠,٠٥٥ ملليمول)
 في MeOH (٣ مل) تمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٥ غم، ٠,١٣٥ ملليمول). وبعد ما يقارب
 ٢٠ ١٠ دقائق، تمت إضافة الماء (٢ مل) وحمض الأسيتيك (قطرتان) قبل أن تتم إزالة غالبية
 المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيري وباستعمال
 تدرج من ٢٠-٦٠% MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم

كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على ٠,٠٣٨ غم (٩٦%) من المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء.

NMR (DMSO, ٥٠٠ ميغاهيرتز): ٣,٠٠ - ٢,٩٠ (H٢, m), ٣,٥٠ (H١, dd), ٣,٦٠ (H١, dd), ٤,١٥ - ٤,٣٠ (H٢, m), ٤,٦٠ (H٢, ABq), ٤,٨٠ - ٤,٧٠ (m), ٥,٠٠ - ٥,٠٥ (H١, m), ٥,٦٥ (H١, d), ٦,٩٥ - ٧,٤٥ (H١٧, m), ٨,٣٠ - ٨,٤٥ (H٢, m); m/z ٧٠٦,٤.

مثال ٩٥:

١- (٤-فلورو فينيل) -٣-(R) - [٢-(٤-فلورو فينيل) -٢-هيدروكسي إيثيل ثيو] -٤- (R) - [٤- (R) - N - (R) - N] - ٢-(ثيوتوتوكسي) -١-(S) - (كربوكسي) إيثيل [كربامويل {بيتريل} كربامويل ميثوكسي] فينيل {أزيتيدين -٢- ون

إلى محلول من ١- (٤-فلورو فينيل) -٣-(R) - [٢-(٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤-(R) - [٤- (R) - N - (R) - N] - ٢-(ثيوتوتوكسي) -١-(S) - (كربوكسي) إيثيل [كربامويل {بيتريل} كربامويل ميثوكسي] فينيل {أزيتيدين -٢- ون (٠,٠٠٢ ملغم, ٠,٠٠٣ ملليمول) في MeOH (٣ مل) تمت إضافة NaBH₄ (٠,٠٠٤ غم, ٠,١٠٨ ملليمول). وبعد ما يقارب ١٠ دقائق، تمت إضافة الماء (١ مل) وحمض الأسيتيك (قطرتان) قبل أن تتم إزالة غالبية المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيري وباستعمال تدرج من ٢٠ - ٦٠% MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على المنتج المرغوب ٠,٠٠٢ غم (~ إنتاجية كمية) كمادة صلبة بيضاء.

NMR (DMSO, ٥٠٠ ميغاهيرتز): ١,٠٠ (H٩, s), ٢,٩٠ - ٣,٠٠ (H٢, m), ٣,٤٠ - ٣,٥٥ (H٢, m), ٤,٢٠ - ٤,٣٠ (H٢, m), ٤,٦٠ (H٢, ABq), ٤,٧٠ - ٤,٨٠ (H١, m), ٥,٠٠ - ٥,٠٥ (H١, m), ٥,٧٠ (H١, d), ٦,٩٥ - ٧,٤٥ (m), ٨,٢٠ (H١, bs), ٨,٣٥ (H١, d); m/z ٧٦٢,٥.

مثال ٩٦:

١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)-[٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل ثيو]-٤-
(R)-[٤-N]-N{[٢-(هيدروكسي)-١-(R)-كربوكسي] إيثيل} كربامويل ميثيل
كربامويل ميثوكسي [فينيل] أزيثيدين-٢-ون

٥. إلى محلول من ١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)-[٢-(٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-٤-(R)-
{[٤-N]-N{[٢-(هيدروكسي)-١-(R)-كربوكسي] إيثيل} كربامويل ميثيل}
كربامويل ميثوكسي [فينيل] أزيثيدين-٢-ون (٠,٠٢٨ غم، ٠,٠٤٥ ملليمول) في
MeOH (٣ مل) تمت إضافة NaBH₄ (٠,٠١٠ غم، ٠,٢٦٤ ملليمول). وبعد ما يقرب ١٠
دقائق، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC
١٠. تحضيره وباستعمال تدرج من ٢٠-٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات
الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على
المنتج المرغوب ٠,٠١٤ غم (٥٠%) كمادة صلبة بيضاء.

NMR (CD₃COOD، ٤٠٠ ميغاهيرتز): ٣,٠٠ - ٣,٢٠ (H٢، m)، ٣,٩٥ (H١، dd)،
٤,٠٠ - ٤,١٥ (H٢، m)، ٤,٢٥ (H٢، ABq)، ٤,٧٠ - ٤,٨٠ (H١، m)، ٤,٨٥ -
١٥. ٥,٠٠ (H٢، m)، ٦,٩٥ - ٧,١٠ (H٦، m)، ٧,٢٥ - ٧,٤٥ (H٦، m)؛ m/z ٦٣٠,١.

مثال ٩٧:

١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)-[٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل ثيو]-٤-
(R)-[٤-N]-N{[٢-(فينيل)-١-(R)-كربوكسي] إيثيل} كربامويل ميثيل
كربامويل ميثوكسي [فينيل] أزيثيدين-٢-ون

٢٠. تمت إذابة ١-(٤-فلورو فينيل)-٣-(R)-[٢-(٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-٤-(R)-
{[٤-N]-N{[٢-(فينيل)-١-(R)-كربوكسي] إيثيل} كربامويل ميثيل} كربامويل
ميثوكسي [فينيل] أزيثيدين-٢-ون (١٥ ملغم، ٠,٠٢٢ ملليمول) في MeOH (١ مل)

تمت إضافة وبورو هيدريد الصوديوم (٤ ملغم). وُبُخِّرَ المذيب وتمت تنقية الراسب باستخدام HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ١٠ - ١٠٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم كالطور المتحرك. وأعطى التحفيف في حالة التجمد ٨ غم (٥٣%) من المنتج المرغوب.

٥ NMR (CD₃COOD, ٤٠٠ ميغا هيرتز): ٣,١٧ - ٣,٠٢ (H٣, m), ٣,١٩ - ٣,٢٥ (H١, m), ٤,٠٦ - ٤,١٧ (H٣, m), ٤,٦٦ (H٢, s), ٤,٨٧ - ٤,٩٦ (H٣, m), ٦,٩٧ - ٧,٠٥ (H٦, m), ٧,٤٠ - ٧,١٠ (H١٢, m); m/z ٦٨٨,٣ (H-m).

تحضير المواد البادئة للأمثلة السابقة

الطرق

١. الطريقة ١

N- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ -
أو كسو إيثيل [ثيو - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D - ألانين

تم تذويب [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - } - ٢ -
أو كسو إيثيل [ثيو - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك وثيث -

١٥ بيوتيل -D - ألانينات (٢٣ ملغم, ٠,١٢ مليمول) و - ٤ - ميثيل مورفولين (٣١ ملغم, ٠,٣١

مليمول) في DCM (١,٥ مل) وحُرك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. كما تمت

إضافة TBTU (٤٠ ملغم, ٠,١٢ مليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل لمدة ساعتين. وأضيف

TFA (٠,٧ مل) وحُرك المحلول لمدة ٩٠ دقيقة. ومن ثم أُزيل TFA و DCM تحت ضغط

منخفض وأذيب الراسب في DCM وغُسل بالماء. وجُففت الطبقة العضوية فوق كبريتات

٢٠ الصوديوم وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض ليعطي بذلك ٥٥ ملغم (٩٥%) من المنتج

المعنون. M/z: ٥٥٣.٠ (١-M).

الطريقة ٢

[٤-(R^٣, R^٢)-٣- } ٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل)
ميثيل [ثيو - ٤ - أوكسو - ١ - فينيل أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك

إلى محلول من [٤-(R^٣, R^٢)-٣- } ٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني
أوكسان - ٢ - يل) ميثيل [ثيو - ٤ - أوكسو - ١ - فينيل أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي]
أسيتات (٠, ٨٦ غم، ١, ٥٣ مليمول) في MeOH (٢٥ مل) تمت إضافة الماء (٢, ٥ مل)
وثالث (٢٥ مل) تمت إضافة الماء (٢, ٥ مل) وثالث إيثيل أمين (١, ٥٥ مل) . وتم تحريك
التفاعل لمدة ٤٨ ساعة عند درجة حرارة ٥٠ °س . بُخّر المذيب وتمت تنقية الراسب
باستخدام HPLC التحضيري وباستعمال تدرّج من ٢٠ - ٧٠ % من CH₃CN في ٠, ١ مولار
من محلول NH₄OAc المنظم . أعطى تجفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المركب المعنون
كمادة صلبة عديمة اللون . ¹H NMR [(CD₃)₂SO, ٤٠٠ ميغا هيرتز] : ٠, ٥ (s, H^٣),
١, ١٥ (s, H^٣), ٢, ٩٣ (d, H^١), ٣, ٢١ - ٣, ٣٧ (m, H^٤), ٤, ١٣ (d, H^١), ٤, ٢٨ (d, H^١),
٤, ٩٧ (s, H^٢), ٦, ٨٣ - ٧, ٤١ (m, H^{١٤}) .

الطريقة ٣

١٥ -N [٤-(R^٣, R^٢)-٤ - أوكسو - ٣ - (٢ - أوكسو - ٢ - فينيل إيثيل) ثيو] - ١ - فينيل
أزيديدين - ٢ - يل { فينو كسي } أسيتيل [غلايسين

تمت إضافة إستر غلايسين ثيث - بيوتيل (٠, ٠١٥ غم، ٠, ١١٢ مليمول) و-N - ميثيل
مورفولين (٠, ٠٢٨ غم، ٠, ٢٨١ مليمول) إلى محلول من [٤-(R^٣, R^٢)-٣- } ٥, ٥ -
٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل [ثيو - ٤ - أوكسو - ١ -
٢٠ - فينيل أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠, ٠٥٠ غم، ٠, ٠٩٤ مليمول) في
CH₂Cl₂ (٥ مل) . وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة TBTU (٠, ٠٣٩ غم، ٠, ١٢٢ مليمول) .
وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل . ومن ثم تمت تنقية إستر ثيث - بيوتيل الناتج على جل
السيليكا وأزيلت المادة الممتزة بالمذيبات EtOAc / CH₂Cl₂ ٧٥ / ٢٥ . تم جمع الأجزاء النقية

وتركيزها. تمت إضافة CH_2Cl_2 (٤ مل) و TFA (١ مل). تم تبخير المذيب وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى وباستخدام تدرج من ٢٠% إلى ٧٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم. وأعطى التجفيف عند التجمد المركب المعنون كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٥٠٣,٥ (١ - M), $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٣,٨٤ (H٢, d), ٤,١٨ (H١, d), ٤,٢٤ (H٢, s), ٤,٥٠ (H٢, s), ٥,٠٤ (H٢, s), ٦,٩٩ - ٧,١٢ (H٣, m), ٧,٢٥ - ٧,٦٦ (H٩, m), ٧,٩٤ - ٧,٩٦ (H٢, m).

الطريقة ٤

١٠ (R٢)- [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - حمض الأسيتيك

١٥ تم تذويب [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أو كسو إيثيل [ثيو - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٤٠ غم، ٠,٨٢٧ ملليمول) في CH_2Cl_2 (٤٠ مل) وتمت إضافة أسيتات ثيث - بيوتيل (R٢) - أمينو (فينيل) (٠,٢٠٦ غم، ٠,٩٩٣ ملليمول) و N-ميثيل مورفولين (٠,٢٥١ غم، ٢,٤٨ ملليمول). وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة TBTU (٠,٣٤٥ غم، ١,٠٧٦ ملليمول). وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل. ومن ثم تمت تنقية إستر ثيث - بيوتيل الناتج على جل السيليكا (أزيلت المادة الممتزة بالمذيبات CH_2Cl_2 / EtOAc ٧٥ / ٢٥). تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. تمت إضافة CH_2Cl_2 (٢٥ مل) و TFA (٣ مل). وبعد ذلك تم تحريك المزيج لمدة ٥ أيام وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى وباستخدام تدرج من ٢٠% إلى ٧٠% من CH_3CN في ٠,١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم. وأعطى التجفيف عند التجمد المركب المعنون كمادة صلبة غير ملونة. M/z : ٦١٥,٥٠ (١ - M), $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٤,٣٥ (H١, d), ٤,٤٠ (H١, d), ٤,٥٣ (H١, d).

(H١، d) ٤,٩٤، (H١، d) ٥,١٩، (H١، d) ٦,٩٧ - ٧,٤٠، (H١٥، m) ٨,٠٢،
(H٢، m) ٨,٠٦، (H٢، m) ٨,٣٢ - ٨,٢٦، (H١، m).

الطريقة ٥

N- [٤- (R٣، R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- [٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- (٤- فلورو فينيل)-٢-
أو كسو إيثيل] ثيو]-٤- أو كسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل-D- فالين

تم تذويب [٤- (R٣، R٢)-١- (٤- فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤- فلورو فينيل)-٢- (٤- فلورو فينيل)-٢-
أو كسو إيثيل] ثيو]-٤- أو كسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٥٠,٠ ملغم، ٠,٠١٠ مليمول) في DCM (٢ مل) وتمت إضافة هيدروكلوريد ثيث- بيوتيل-D-
فالينات (٢٨,٤ ملغم، ٠,١٤ مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٣,٠ ميكرو لتر، ٠,٣١ مليمول). وبعد ٥ دقائق تمت إضافة TBTU (٤٣,٧ ملغم، ٠,١٤ مليمول) وتم تحريك
مزيج التفاعل طوال الليل. وتم التأكد من تكون المركب الوسيطى إستر ثيث- بيوتيل
للمركب المعنون. M/z: ٦٣٧,١ (H-M). وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت إذابة
الراسب الأصفر في حمض الفورميك (١,٥ مل) وسُخِّن لدرجة ٥٠ °س لمدة ٥ ساعات.
وبُخِّر المذيب وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من C8. وتم استخدام
تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم
كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون
كمادة صلبة بيضاء اللون (٣٠,٥ ملغم، ٥١%). ¹H NMR [DMS-d₆، ٤٠٠ ميغا
هيرتز]: ٠,٧٤ (H٦، t)، ١,٩٨ - ٢,٠٧ (H١، m)، ٣,٨٤ (H١، brs)، ٤,٣٢ (d)،
٤,٣٥ (H١، s)، ٤,٣٦ (H١، s)، ٤,٥٠ (H٢، brs)، ٥,١٦ (H١، d)، ٦,٩٦ (H١، d)،
٧,١٠ - ٧,١٧ (H٢، m)، ٧,١٩ - ٧,٢٤ (H٢، m)، ٧,٣١ - ٧,٣٨ (H٢، m)،
٧,٦٦ (H٤، brs)، ٨,٠٤ (H٢، m). M/z: ٥٨٣,٠ (H+M) و ٥٨١,٠ (H-M).

الطريقة ٦

(N) - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
أو كسو إيثيل] ثيو } - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل } - D - فالين

تم تحريك مزيج من ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٤ - فلورو بيتروليل)
٥ ميثيل ثيو] - ٤ - [٤ - (N - (كربامويل ميثيل) كربامويل ميثو كسي] فينيل] أزيديدين - ٢ -
ون (٠,٠٢٢٩ غم، ٠,٠٤٢ ملليمول) وهيدرو كلوريد (R) - فالين ثيث - بيوتيل إستر
(٠,٠١٢ غم، ٠,٠٥٨ ملليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ ملليمول)
في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ ملليمول)
وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك
١٠ (٠,٦٥ مل) وبعد حوال الساعتين كان التميّه قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. وأزيل المذيب
وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من كروماتسيل C8 وباستخدام
تدرّج من ٥% إلى ١٠٠% MeCN في ٠,١٥% من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك
المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم
الحصول على ٠,٠٢٢ غم (٨١%) من المركب المعنون. M/z: ٦٤٠,٠٦.

١٥ الطريقة ٧

(N) - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
أو كسو إيثيل] ثيو } - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل } - L -
ثريونين

٢٠ تم تحريك مزيج من ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٤ - فلورو بيتروليل)
ميثيل ثيو] - ٤ - [٤ - (N - (كربامويل ميثيل) كربامويل ميثو كسي] فينيل] أزيديدين - ٢ -
ون (٠,٠١٨٨ غم، ٠,٠٣٥ ملليمول) و ثيث - بيوتيل O - (ثيث - بيوتيل) - L - ثريونينات
(٠,٠١٥١ غم، ٠,٠٦٥ ملليمول) و N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ ملليمول)
في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ ملليمول)

مليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد حوالي الساعتين كان التميّه قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. وأزيل المذيب وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من كروماتاسيل C8 وباستخدام تدرّج من ٥% إلى ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥% من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على ٠,٠١٤ غم (٦٣%) من المركب المعنون. M/z: ٦٤١,٩٢.

الطريقة ٨

(N) - [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - (أوكسو إيثيل) ثيو] - ٤ - (أوكسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - L - أسباراجين ١٠

تم تحريك مزيج من ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٤ - (٤ - فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] - ٤ - [N - (كربامويل ميثيل) كربامويل ميثوكسي] فينيل [أزيديدين - ٢ - ون (٠,٠٢١٣ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) وهيدروكلوريد ثيوت - بيوتيل - L - أسباريجينات (٠,٠١٤١ غم، ٠,٠٦٣ مليمول) و - N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ مليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٦٥ مل) وبعد حوالي الساعتين كان التميّه قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من كروماتاسيل C8 وباستخدام تدرّج من ٥% إلى ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥% من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على ٠,٠٢٠ غم (٧٧%) من المركب المعنون. M/z: ٦٥٥,١١.

الطريقة ٩

(-N) - [٤] - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢] - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
أو كسو إيثيل [ثيو] - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل] غلايسيل - L -
ميثونين

- ٥ تم تحريك مزيج من ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٤ - فلورو بيترول] -
ميثيل ثيو - [٤] - [٤ - N - (كربامويل ميثيل) كربامويل ميثو كسي] فينيل [أزيديدين - ٢ -
ون (٠,٠١٩٧ غم، ٠,٠٣٦ مليمول) وهيدروكلوريد ثي- بيوتيل - L - ميثونينات
(٠,٠١٤٤ غم، ٠,٠٦٠ مليمول) و - N - ميثيل مورفولين (٠,٠١٢ مل، ٠,١١١ مليمول)
في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦
١٠ مليمول) وتم تحريك المزيج التفاعل طوال الليل. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك
(٠,٦٥ مل) وبعد حوالي الساعتين كان التميّه قد اكتمل وفقاً لـ LC-MS. وأزيل المذيب
تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من كروماتسيل
C8 وباستخدام تدرّج من ٥% إلى ١٠٠% MeCN في ١٥,٠% من محلول ثالث فلورو
حمض الأسيتيك المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط
١٥ منخفض وتم الحصول على ٠,٠١٥ غم (٦١%) من المركب المعنون. M/z: ٦٧٢,١٠.

الطريقة ١٠

ثي- بيوتيل - N - [(بيتريلوكسي) كربونيل] غلايسيل - D - فالينات

- ٢٠ تم تحريك مزيج من N - [(بيتريلوكسي) كربونيل] غلايسين (٢,٤ غم، ١١,٥ مليمول)
وهيدروكلوريد ثي- بيوتيل - D - فالينات (٢,٤ غم، ١١,٤ مليمول) و - N - ميثيل مورفولين
(٢,٥٣ مل، ٢٢,٩ مليمول) في DCM (٢٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة
TBTU (٤,٧٩ غم، ١٤,٩ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ٣ أيام. وأزيل المذيب تحت
ضغط منخفض. وتمت إضافة المزيج واستخلص مرتين مع التولوين. غُسِلَت الطبقة العضوية
بمحلول ملحي، وجُفِّفَت (Na₂SO₄)، وتم ترشيحها وتركيزها. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة

الفصل الاستشرابي الومضي باستعمال DCM:EtOAc: أسيتون ٤:١:١ كسائل الفصل الاستشرابي ليعطي ٣,٩٢ غم (٩٤%) من المركب المعنون. NMR (CD₃COOD, ٥٠٠ ميغا هيرتز) ٠,٨٨ - ٠,٩٩ (H٦, m), ١,٤٨ (H٩, s), ٢,٠٨ - ٢,١٩ (H١, m), ٣,٨٥ (H٢, ABq), ٤,٢٤ (H١, d), ٥,١٢ (H٢, ABq), ٧,٢٨ - ٧,٤١ (H٥, m).

٥ الطريقة ١١

هيدروكلوريد ثيث- بيوتيل غلايسيل -D- فاليينات

تم خلط ثيث- بيوتيل -N- [(بيتريلوكسي) كربونيل] غلايسيل -D- فاليينات (٣,٨٩ غم، ١٠,٧ مليمول) و Pd على فحم نباتي (٠,٣ غم، ٩٥%) في EtOH (٨٠ مل) وحرك تحت جو من H₂ لمدة ساعتين. تم ترشيح المزيج من خلال سيليت ٥٢١ وبُخّر المذيب تحت ضغط منخفض. كما تمت إضافة MeCN (٢٥ مل) وهيدروكلوريد البيريدين (١,٢٥ غم، ١٠,٨ مليمول). ومن ثم تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض ليعطي ٢,٣ غم (٨١%) من المركب المعنون. NMR (CD₃COOD, ٥٠٠ ميغا هيرتز) ٠,٩٦ - ١,٠١ (m), ١,٤٩ (H٦), ١,٤٩ (H٩, s), ٢,٢٣ - ٢,٣١ (H١, m), ٣,٧٦ (H٢, AB), ٤,٢٨ - ٤,٣٣ (H١, m).

١٥ الطريقة ١٢

-N- [٤- (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤- ميثوكسي فينيل)-٢- (٤- ميثوكسي فينيل)-٢- (٤- ميثوكسي فينيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -D- فالين

تم تحريك مزيج من [٤- (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤- ميثوكسي فينيل)-٢- (٤- ميثوكسي فينيل) ثيو]-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] حمض (٢٠) الأسيتيك (٠,٠١٥٣ غم، ٠,٠٣١ مليمول) وهيدروكلوريد ثيث- بيوتيل -D- فاليينات (٠,٠٠٩٩ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) و -N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٠ مل، ٠,٠٩١ مليمول)

في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٥٠ ملليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل لفترة ٣ ساعات ونصف. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٥ مل) وبعد حوالي الثلاث ساعات ونصف أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من كروماسيل C8 وباستخدام تدرُّج من ٥% إلى ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥% من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المنظَّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على ٠,٠١٥ غم (٧٤%) من المركب المعنون. M/z: ٦٥٢,٢٠.

الطريقة ١٣

١٠ -N [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] [٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٤ -]
٢ - أو كسو إيثيل [ثيو - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين

تم تحريك مزيج من [٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ -] [٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٤ -]
٢ - (٤ - أو كسو إيثيل [ثيو - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض
الأسيتيك (٠,١٥٠ غم، ٠,٣٠ ملليمول) وهيدروكلوريد ثيول - بيوتيل
غلايسينات (٠,٠٦٣٥ غم، ٠,٠٣٨ ملليمول) و-N-ميثيل مورفولين (٠,٠١٠ مل، ٠,٠٩١ ملليمول) في DCM (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,١٢٨ غم، ٠,٤٠ ملليمول) وتم تحريك المزيج طوال الليل. وأضيف ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٥ مل) وبعد حوالي الساعتين أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من كروماسيل C8 وباستخدام تدرُّج من ٣٥% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظَّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على ٠,١٥٩ غم (٩٥%) من المركب المعنون. M/z: ٥٥٣,٠٢.

الطريقة ١٤

-N } -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
أو كسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أو كسو أزيثيديين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل } غلايسيل - ٢ -
بيوتيل نور ليوسين

٥. تم تذويب -N } -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
في (٢ - أو كسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أو كسو أزيثيديين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل } حمض
الأسيتيك (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) و NMM (٠,٠٤٠ مل، ٠,٣٦٣ مليمول) في
DCM (٥ مل) عند درجة حرارة ٣٠ °س. وتمت إضافة TBTU (إجمالي يعادل ٠,٠١٦
غم، ٠,٠٥٠ مليمول) بشكل مُجزأ وتم تحريك المزيج لمدة ساعة. وأضيف بيوتيل نورليوسين
(٠,٠٠٧ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) وحُرك المزيج عند درجة حرارة ٣٠ °س ولمدة ١٨ ساعة.
١٠. وتم تركيز مزيج التفاعل تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري
باستخدام تدرج من ٢٠ - ٥٠ % من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم
المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ٠,٠٠٩
غم (٣٤ % إنتاجية) من المنتج المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. M/z : ٧١٠,١. ^1H NMR
١٥ (DMSO، ٤٠٠ ميغا هيرتز): ؟ ٠,٧٣ - ٠,٨٢ (H٦، m)، ٠,٨٨ - ١,٢٢ (H٨، m)،
١,٥٦ - ١,٦٩ (H٢، m)، ١,٩٦ - ٢,٠٧ (H٢، m)، ٣,٧١ (H٢، d)، ٤,٣٢ (H٢، d)،
٤,٣٦ (H٢، ABq)، ٤,٥٢ (H٢، s)، ٥,١٦ (H١، d)، ٦,٩٥ - ٧,٠١ (H١، m)،
٧,١١ - ٧,٢٦ (H٤، m)، ٧,٣٠ - ٧,٤٠ (H٤، m)، ٧,٦١ (H١، s)، ٧,٩٨ -
٨,٠٦ (H٢، m)، ٨,٢٥ - ٨,٤٢ (H١، m).

الطريقة ١٥ ٢٠.

-N } -٤ - (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - } - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -
أو كسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أو كسو أزيثيديين - ٢ - يل) فينو كسي [أسيتيل } -L- ألانين

تم تحريك محلول من $[N-4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-] 2-4$ - $2-4$ (فلورو فينيل) - $2-4$ (أو كسو إيثيل) ثيو{- $4-4$ (أو كسو أزيثيدين - $2-4$ يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (0.020 غم، 0.041 مليمول) وهيدروكلوريد L-ألانين ثيث- بيوتيل إستر (0.009 مل، 0.050 مليمول) وN-ميثيل مورفولين (0.018 مل، 0.163 مليمول) في DCM (4 مل) لمدة 5 دقائق. وتمت إضافة TBTU (0.017 غم، 0.053 مليمول). وتم التأكد من تشكّل الإستر بعد 3 ساعات. $M/z: 611, 1$. وبعد ذلك تمت إضافة TFA (3 مل). وبعد ساعتين، تم تخفيف المزيج بالتولوين (2 مل) وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرية باستخدام تدرّج من $20 - 50\%$ من MeCN في 0.1 مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على 0.023 غم ($< 98\%$) من المنتج المعنون 10 كمادة صلبة بيضاء اللون. $M/z: 555, 1$. ^1H NMR ($DMSO$) 400 ميغاهيرتز): 1.17 (H³, d), $3.73 - 3.82$ (H¹, m), 4.33 (H¹, d), 4.35 (H², ABq), 4.43 (H², s), 5.15 (H¹, d), $6.92 - 7.98$ (H², m), $7.10 - 7.24$ (m), $7.29 - 7.39$ (H⁴, m), 7.84 (H¹, d), $7.97 - 8.04$ (H², m).

١٥ الطريقة ١٦

N- $4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-] 2-4$ - $2-4$ (فلورو فينيل) - $2-4$ (أو كسو إيثيل) ثيو{- $4-4$ (أو كسو أزيثيدين - $2-4$ يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسيل-L-ألانين

تم تذويب ميثيل N- $4-(R^3, R^2)-1-(4-فلورو فينيل)-3-] 2-4$ - $2-4$ (فلورو فينيل) - $2-4$ (أو كسو إيثيل) ثيو{- $4-4$ (أو كسو أزيثيدين - $2-4$ يل) فينو كسي] أسيتيل} غلايسيل-L-ألانينات (20 ملغم، 0.029 مليمول) في 1.6 مل من MeOH و 0.2 مل من H_2O . وتمت إضافة Et_3N (0.2 مل، 1.44 مليمول) وحُرّك المزيج طوال الليل. وسُخّن المزيج إلى 80 °س لمدة 7 ساعات. وتمت تنقية المزيج بواسطة HPLC تحضيرية باستخدام عمود C8 (25×300 مليمول). واستُعمل تدرّج من $20 - 40\%$ من MeCN

في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كالطور المتحرك. ومن ثم تم تركيز أجزاء المنتج وتخفيفها في حالة التجمد لتعطي ٧ ملغم (٣٦%). M/z : ٦٨٨.

الطريقة ١٧

ميثيل -N $\{ [٤ - (R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - \}$ ٥
٢- أو كسو إيثيل [ثيو { - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل } فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -L -
فينيل ألانينات

تم تذويب -N $\{ [٤ - (R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - \}$ في ٢ مل من DCM. وتمت إضافة -N ميثيل مورفولين غلايسيل (٦٦ ملغم، ٠,١٢ مليمول) في ٢ مل من DCM. وتمت إضافة -N ميثيل مورفولين (٤٠ ميكرو لتر، ٠,٣٦ مليمول)، وهيدروكلوريد -L -S - فينيل ألانين ميثيل إستر (٣٣ ملغم، ٠,١٥ مليمول) وأخيراً تمت إضافة TBTU (٤٥ ملغم، ٠,١٤ مليمول). وتم تحريك المزيج طوال الليل. ومن ثم تمت تنقية المزيج باستخدام الفصل الاستشرابي الومضي على ٥ غم من SiO_2 . وتم استعمال EtOAc: هيكسان (١ : ١)، و DCM وأخيراً DCM: أسيتون (٤ : ١) كسائل الفصل الاستشرابي. وتم تركيز الأجزاء المجموعة لإعطاء ٦٧ ملغم (٧٨%) من المركب المعنون. M/z : ٧٠٢ ($M + ١$). ١٥

الطريقة ١٨

ثيث- بيوتيل -N $\{ [٤ - (R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - \}$ ٢٠
فينيل (٢- أو كسو إيثيل [ثيو { - ٤ - أو كسو أزيثدين - ٢ - يل } فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل - ٤ - ميثيل ليوسين
تم تذويب -N $\{ [٤ - (R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - \}$ في ٣ مل من DCM. وتمت إضافة -N ميثيل غلايسيل (٢٠ ملغم، ٠,٣٧ مليمول) في ٣ مل من DCM. وتمت إضافة -N ميثيل

مورفولين (٩ ميكرو لتر، ٠,٠٨٢ مليمول) و TBTU (١٤ ملغم، ٠,٠٤٤ مليمول). وبعد ٥ دقائق، تمت إضافة ثيث-بيوتيل ٤-ميثيل ليوسينات (٩ ملغم، ٠,٠٤٥ مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ساعتين. كما تمت إضافة المزيد من ثيث-بيوتيل ٤-ميثيل ليوسينات (٩ ملغم، ٠,٠١٥ مليمول). وبعد ١٥ دقيقة، تمت إضافة الماء (٢ مل) وتم تحميض المزيج إلى pH ٢ باستعمال ٢ مولار من $KHSO_4$. وتم استخلاص الطور المائي بواسطة ٢ مل من DCM وغُسِلت الأطوار العضوية باستخدام ٣ مل من الماء، وجُفِّف فوق Na_2SO_4 وتم ترشيحه. وأدت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض إلى إعطاء المركب المعنون. M/z : ٧٢٤.

الطريقة ١٩

١٠. $-N$ [٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣-] ٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- (أوكسو إيثيل] ثيو- ٤- (أوكسو أزيديدين-٢-يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل غلايسين
- تم تحريك محلول من $-N$ [٤- (R^٣, R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣-] ٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- (أوكسو إيثيل] ثيو- ٤- (أوكسو أزيديدين-٢-يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٢٠٠ غم، ٠,٤١٤ مليمول) وهيدروكلوريد غلايسيل غلايسين ميثيل إستر (٠,٠٩٠ غم، ٠,٤٩٣ مليمول) و $-N$ -ميثيل مورفولين (٠,١٥٠ مل) في DCM (٥ مل) وحُرِّك لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة TBTU (٠,١٧ غم) وحُرِّك المزيج لمدة ٢٠ ساعة. وتم التأكد من تشكُّل الإستر. M/z : ٦١٢,٠. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وبعد ذلك تمت تذويب الراسب في مزيج من MeOH (٥ مل)، وماء (١ مل) و Et_3N (٠,٥ مل). وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة ٥٠ °س لمدة ١٨ ساعة. ومن ثم تمت إضافة DBN (٠,٠٥ مل، ٠,٤٠٥ مليمول) وحُرِّك المزيج لمدة ساعتين عند ٥٠ °س. وأضيف محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم (٠,١ مولار، ٣ مل) وتم تركيز المزيج. وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرية باستخدام تدرُّج من ٢٠-٥٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم كسائل الفصل الاستشراي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المنتج المعنون (٠,٠٩٤ غم، ٣٨% إنتاجية) كمادة صلبة بيضاء اللون. M/z : ٥٩٨,٢. ^1H NMR (DMSO-d₆, ٤٠٠ ميغاهيرتز): ٣,٥٠ (d, H_٢), ٣,٧٥ (d, H_٢),
- ٢٠.

٤,٣٢ (H١, d) ٤,٣٥ (H٢, ABq) ٤,٤٦ - ٤,٥٣ (H٢, m) ٥,١٥ (H١, d) ٥,١٥ (H١, d)
 ٦,٩٤ - ٧,٠٠ (H٢, m) ٧,١٠ - ٧,٢٥ (H٤, m) ٧,٣٩ - ٧,٢٩ (H٤, m)
 ٧,٦٨ - ٧,٨١ (H١, m) ٧,٩٨ - ٨,٠٤ (H٢, m) ٨,٣٠ - ٨,٣٦ (H١, m).

الطريقة ٢٠

٥. إيثيل } (٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل [ثيو] أسيتات

١٠. تم تذويب إيثيل [(٢ - أوكسو - ٢ - فينيل إيثيل) ثيو] أسيتات (١٠, ٨ غم، ٤٥, ٣ مل) في تولوين (٢٥٠ مل). وتمت إضافة ٢, ٢ - ثاني ميثيل - ١, ٣ - بروبان ثاني أول (٣٧, ٦ غم، ٠, ٣٦ مول) و p- تولوين حمض الكبريتونيك (مُحفّز، ٥٠٠ ملغم). وتم تحريك المزيج عند المُرجع في جهاز دين وستارك لمدة ساعتين وعند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. وأخيراً تمت تنقية الزيت الخام بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٧ : ١) ليعطي ١١, ٢ غم (٧٠ %) من المركب المعنون كزيت عديم اللون. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغاهيرتز): ٠, ٦ (H٣, s), ١, ٢ - ١, ٣ (H٣, t), ١, ٤ (H٣, s), ٣, ٠ (H٢, s), ٣, ٥ (H٤, s), ٤, ١ - ٤, ٢ (H٢, q), ٧, ٣ - ٧, ٦ (H٥, m).

الطريقة ٢١

{ (٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل [ثيو] حمض الأستيك

٢٠. تم تذويب إيثيل } (٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١, ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل [ثيو] أسيتات (١١, ٢ غم، ٣٤, ٣ مل) في THF (١٥٠ مل) وُبُرِدَ إلى ٠ °س. وتمت إضافة LiOH (٢, ٨٨ غم، ٦٨, ٧ مل) في الماء (٤٠ مل) وحُرِّك المزيج لمدة ١٩ ساعة. وتم تبخير المذيب. وتم استخلاص المنتج الخام بين الماء و ثاني إيثيل إثير. وتم تحميض الطبقة

المائية إلى pH ٦ باستخدام ٢ مولار من HCl واستُخلص مرتين بواسطة CH_2Cl_2 . وبعدها تم تخفيف طبقات CH_2Cl_2 (Na_2SO_4) وتم تركيزها تحت ضغط منخفض ليعطي ٩,٨ غم (٩٦%) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٦ (H٣, s), ١,٤ (H٣, s), ٣,٠ (H٢, s), ٣,٣ (H٢, s), ٧,٣-٧,٦ (H٥, m).

٥. الطريقة ٢٢

(S٤)-٣- [(٥, ٥) -٥- ثاني ميثيل-٢- فينيل - ١, ٣- ثاني أوكسان-٢- يل) ميثيل] ثيو { أسيتيل}-٤- فينيل-١, ٣- أوكسا زوليدين-٢- ون

تم تدوير [(٥, ٥) -٥- ثاني ميثيل-٢- فينيل - ١, ٣- ثاني أوكسان-٢- يل) ميثيل] ثيو حمض الأسيتيك (٩,٩ غم, ٣٣,٠ ملليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٢٥٠ مل) وُبُرِدَ إلى ٠ °س. وتمت إضافة N, N'- ثاني هيكسيل حلقي كربو ثاني إيميد (DCC, ٧,٦٣ غم, ٣٧,٠ ملليمول). و ٤- (ثاني ميثيل أمينو) بيريدين (DMAP, ٨,٥٧ غم, ٧٠,٠ ملليمول) وحُرك المزيج عند ٠ س لمدة ٢٠ دقيقة. كما تمت إضافة (S)-(+)-٤- أوكسالزوليدينون (٥,٣٨ غم, ٣٣,٠ ملليمول) وحُرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٠ ساعة. وبعد ذلك تم ترشيح المزيج، وتركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٧:٣). وأعطى هذا ١٠,٢ غم (٧٠%) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٦ (H٣, s), ١,٣ (H٣, s), ٢,٨ (H٢, s), ٣,٤ (H٤, s), ٣,٨ (H٢, s), ٤,١-٤,١٥ (H١, dd), ٤,٦-٤,٨ (H١, t), ٥,٣٥-٥,٤٥ (H١, dd), ٧,٢٥-٧,٤٥ (H٩, m).

الطريقة ٢٣

٢٠. إيثيل (٤)- [(S١, R٢)-١- أنيلينو-٢- [(٥, ٥) -٥- ثاني ميثيل-٢- فينيل - ١, ٣- ثاني أوكسان-٢- يل) ميثيل] ثيو]-٣- أوكسو-٣- [(S٤)-٢- أوكسو-٤- فينيل - ١, ٣- أوكسالزوليدين-٣- يل] بروبييل { فينو كسي) أسيتات

- تمت إضافة رابع أيزو بروبييل أورثو تيتانات (٠,٥ مل، ١,٧ مليمول) إلى محلول من $TiCl_4$ (١ مولار في CH_2Cl_2 ، ٥,١ مل، ٥,١ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥٠ مل) عند درجة حرارة ٠ °س تحت جو خامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة (S٤)-٣- (٥,٥) -٥- ثاني ميثيل-٢- فينيل-١، ٣- ثاني أوكسان-٢- (يل ميثيل] ثيو { أسيتيل-٤- فينيل-٣، ١- أوكسازوليدين-٢- ون (٣,٠ غم، ٦,٨٧ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٦٠ مل) على شكل قطرات على فترة ٢٠ دقيقة وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وأضيف إيثيل {٤- [(فينيل إمينو) ميثيل] فينو كسي { أسيتات (٣,٨ غم، ١٣,٦ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٦٠ مل) بشكل نقطي على فترة ٣٠ دقيقة وبرّد المزيج إلى -٤٠ °س وحرك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أضيف إيثيل ثاني أيزو بروبييل أمين (٢,٣ مل، ١٣,٦ مليمول) بشكل نقطي على فترة ١٠ دقائق وحرك المزيج عند درجة حرارة -٤٠ °س لست ساعات. ثم برّد المزيج إلى -٧٨ °س وأضيف أيزو بروبانول (٩٠ مل). تمت تدفئة المزيج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة طوال الليل كما تمت إضافة H_2O (١٠٠ مل) وحرك المزيج لمدة ٣٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف NH_4Cl (١٠ %) وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إيثر. غُسلت الطبقات العضوية المجموعة بالماء، وجُففت ($MgSO_4$) ورُكزت تحت ضغط منخفض. وأعطى الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc -٥: ١ ومن ثم ٧: ٣ وبعد ذلك ٦: ٤) ٢,١٣ غم (٤٣ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. ^1H NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز): $CDCl_3$ ، ٠,٦ ؟ (H٣، s)، ١,٢ - ١,٤ (H٦، m)، ٢,٨ - ٣,٠ (m)، ٣,٣ - ٣,٥ (H٢، m)، ٤,٥ - ٤,٧ (H٣، m)، ٥,٣ - ٥,٥ (H١، m)، ٥,٧ - ٥,٨ (H١، d)، ٦,٤ - ٦,٥ (H٢، d)، ٦,٦ - ٦,٩ (H٤، m)، ٦,٩ - ٧,٠ (H٢، d)، ٧,٠ - ٧,١ (H٢، d)، ٧,٥ - ٧,٠ (H٧، m). M/z : ٧٤٧,٣ (Na + M⁺)

الطريقة ٢٤

إيثيل [٤- (R٣، R٢)) -٣- (٥,٥) -٥- ثاني ميثيل-٢- فينيل-١، ٣- ثاني أوكسلان-٢- (يل ميثيل] ثيو {٤- أوكسو-١- فينيل أزيديدين-٢- (يل فينو كسي] أسيتات

تمت إذابة إيثيل (٤) - $\{ (R_2, S_1) \}$ - ١ - أنيلينو - ٢ - $\{ (S, O) \}$ - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١ ،
 ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل] ثيو - ٣ - أوكسو - ٣ - $[(S_4)]$ - ٢ - أوكسو - ٤ -
 فينيل - ١ ، ٣ - أوكسازوليدين - ٣ - يل [بروبيل] فينو كسي) أسيتات (١، ٢ غم، ٩، ٢
 مليمول) في تولوين جاف (٢٠٠ مل) وسُخِّنَ إلى ٩٠ °س تحت جو خامل. وتمت إضافة
 O، N - مثوي (ثالث ميثيل سيليل) أسيتاميد (BSA، ١، ٢ مل، ٧، ٨ مليمول) وتم تحريك
 المزيج عند درجة حرارة ٩٠ °س لمدة ساعة واحدة. وعند ٤٥ °س تمت إضافة فلوريد رابع
 بيوتيل أمونيوم (TBAF، مُحفَّز، ١، ٠ غم) وحُرِّك المزيج عند ٤٥ °س لمدة ١٨ ساعة. وتم
 تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي
 (هيكسان: EtOAc - ٥ : ١). وأعطى هذا ٠، ٩٨ غم (٦٠ %) من المركب المعنون كزيت
 أصفر اللون. ^1H NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز: $CDCl_3$) ٠، ٦ (s، H^3)، ١، ٢ - ١، ٤ (m)،
 ٣، ٢ - ٣، ٠ (t، عريض، H^2)، ٣، ٣ - ٣، ٥ (m، H^4)، ٣، ٩٥ (d، H^1)، ٤، ٢ -
 ٤، ٤ (q، H^2)، ٤، ٦ (s، H^2)، ٤، ٨ (d، H^1)، ٦، ٩ - ٧، ١ (m، H^3)، ٧، ٦ - ٧، ٢ (m)،
 (H ١) MS (CI) M/z : ٥٨٤، ٢ (Na + M⁺).

الطريقة ٢٥

١٥ ثيث - بيوتيل (٤) - $\{ (R_2, S_1) \}$ - ٢ - $\{ (S, O) \}$ - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١ ، ٣ - ثاني
 أوكسان - ٢ - يل [ميثيل] ثيو - ١ - $[(٤ - \text{فلورو فينيل}) \text{ أمينو}]$ - ٣ - أوكسو - ٣ -
 $[(S_4)]$ - ٢ - أوكسو - ٤ - فينيل - ١ ، ٣ - أوكسازوليدين - ٣ - يل [بروبيل] فينو كسي)
 أسيتات

تمت إضافة رابع أيزو بروبيل أورثو تيتانات (٠، ٥١ مل، ١، ٨ مليمول) إلى محلول من $TiCl_4$
 (١ مولار في CH_2Cl_2 ، ٥، ١ مل، ٥، ١ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥٠ مل) عند درجة حرارة ٠
 س تحت جو خامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة (٤) - ٣ - $\{ (S, O) \}$ -
 ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١ ، ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل] ثيو { أسيتيل - ٤ - فينيل -
 ١ ، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - ون (٣، ٠ غم، ٦، ٨ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل)
 على شكل قطرات على فترة ٢٠ دقيقة. وبعد ١٠ دقائق، تمت إضافة ثيث - بيوتيل (٤) -

{(٤- فلورو فينيل) أمينو} ميثيل {فينوكسي} أسيتات (٤.٥ غم، ١٣,٦ ملليمول في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل) بشكل نقطي على فترة ٣٠ دقيقة. وُبُرِدَ المزيج إلى - ٣٠ ؟س وحُرِّك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أُضيف إيثيل ثاني أيزو بروبيل أمين (٢,٣ مل، ١٣,٤ ملليمول) في ٢٠ مل CH_2Cl_2 جاف بشكل نقطي على فترة ١٠ دقائق وحُرِّك المزيج عند درجة حرارة - ٣٠ ؟س لست ساعات. ثم بُرِدَ المزيج إلى - ٧٨ ؟س وأُضيف أيزو بروبانون (٦٠ مل) ٥ كما تم رفع درجة الحرارة طوال الليل. وتمت إضافة H_2O (١٠٠ مل) وحُرِّك المزيج لمدة ٣٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وأُضيف NH_4Cl (١٠ %) وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إثير. غُسِلَت الطبقات العضوية المجموعة بالماء، وجُفِّفَت (MgSO_4) وركُزَت تحت ضغط منخفض. وأعطى الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ١٠ : ٥) ٢,٩٥ غم (٥٦ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. M/z : ٧٩٣,٣ (Na + M⁺)

الطريقة ٢٦

ثيث- بيوتيل {٤- [(R^٣, R^٢)- ٣- {٥, ٥- ثاني ميثيل- ٢- فينيل- ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل) ميثيل] ثيو}- ١- (٤- فلورو فينيل)- ٤- أوكسو أزيثدين- ٢- يل} ١٥ فينوكسي {أسيتات

تمت إذابة ثيث- بيوتيل {٤- [(R^٢, S^١)- ٢- {٥, ٥- ثاني ميثيل- ٢- فينيل- ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل) ميثيل] ثيو}- ١- (٤- فلورو فينيل) أمينو]- ٣- أوكسو- ٣- (S^٤)- ٢- أوكسو- ٤- فينيل- ١, ٣- أوكسازوليدين- ٣- يل] بروبيل {فينوكسي} أسيتات (٢,٦ غم، ٣,٤ ملليمول) في تولوين جاف (٢٥٠ مل) وسُخِّنَ إلى ٩٠ س تحت جو خامل. وتمت إضافة N, O- مثنوي (ثالث ميثيل سيليل) أسيتاميد (BSA، ٢,٥ مل، ١٠,٣ ملليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة ٩٠ س لمدة ساعة واحدة. وتم تبريد المزيج إلى ٤٥ س وتمت إضافة فلوريد رابع بيوتيل أمونيوم (TBAF، مُحَفَّز، ٠,٥ غم). وحُرِّك المزيج عند ٤٥ س لمدة ساعتين. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض وتمت تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc ١ : ٧). وأعطى هذا ٠,٦٥ غم

(٣١ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغاهيرتز): ٠,٦ (H٣, s), ١,٢ (H٣, s), ١,٢ (H٣, s), ١,٥ (H٣, s), ١,٥ (H٩, s), ٢,٩ - ٣,١ (q, عريض, H٢), ٣,٤ (H٤, q), ٤,٥ (H٢, s), ٤,٨ (H١, s), ٦,٩ - ٧,٠ (m, H٤), ٧,٢ - ٧,٣ (m, H٥), ٤,٣ - ٤,٤ (m, H٤).

الطريقة ٢٧ ٥

٤- { (R٣, R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - أوكسو - ٣ - [(٢ - فينيل إيثيل) ثيو] أزيثيدين - ٢ - يل } فينو كسي حمض الأسيتيك

تمت إذابة ثيت - بيوتيل (٤ - { (R٣, R٢) - ٣ - [(٥ - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - فينيل - ١ - ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل] ثيو } - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٤ - أوكسو أزيثيدين - ٢ - يل] فينو كسي } أسيتات (١,٣٤ غم, ٢,٢١ مليمول) في حمض الفورميك (٢٠ مل) وحرك لمدة ٩٠ دقيقة. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض (درجة الحرارة > ٣٠ °س). وتمت تنقية الزيت الخام بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: أستون: حمض الفورميك ٦٠: ٤٠: ١,٠) ليعطي ٠,٧ غم (٦٨ %) من المركب المعنون كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغاهيرتز): ٤,١٥ (H١, d), ٤,٢٢ (H٢, d), ٤,٧١ (H٢, s), ٤,٩١ (H١, d), ٦,٩٢ - ٧,٠٠ (m, H٤), ٧,٢٤ - ٧,٣٠ (m, H٤), ٧,٦٣ - ٧,٤٦ (m, H٣), ٧,٩٤ - ٧,٩٩ (H٢, d). MS (CI) M/z : ٤٦٤,٢ (M - ١).

الطريقة ٢٨

إيثيل (٢ - { (٤ - ميثو كسي فينيل) - ٥ - ٥ - ثاني ميثيل - ١ - ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل) ميثيل } ثيو] أسيتات ٢٠

تم تذويب إيثيل { [٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو } أسيتات (٩,٥٧ غم، ٣٥,٧ مليمول) في بترين (٢٥٠ مل). وتمت إضافة ٢, ٢ - ثاني ميثيل - ١, ٣ - بروبلان ثاني ول (٢٩,٧ غم، ٠,٢٩ مول) و p- تولوين حمض الكبريتونيك (٥٠٠ ملغم). وتم تحريك المزيج عند المُرَجَع في جهاز دين وستارك لمدة ثلاث ساعات وعند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. ثم تمت إضافة CH_2Cl_2 وغُسل المزيج مرتين مع H_2O ومع المحلول الملحي. وتم تخفيف الطور العضوي (MgSO_4) وترشيحه. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض زيتاً خاماً والذي تمت تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان : EtOAc - ٧ : ١) ليعطي ٥,٩٥ غم (٤٧ %) من المركب المعنون كزيت عديم اللون. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغا هيرتز) : ٠,٦ (s, H^3), ١,٢ - ١,٤ (q, H^6), ٣,٠ (s, H^2), ٣,٢ (s, H^2), ٣,٤ (s, H^4), ٣,٨ (s, H^3), ٤,٢ (q, H^2), ٦,٩ (d, H^2), ٧,٤ (d, H^2).

الطريقة ٢٩

{ [٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٣, ١ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل } ثيو حمض الأسيتيك

١٥ تم تذويب إيثيل { [٢, ٤ - ميثوكسي فينيل) - ٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٣, ١ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل } ثيو أسيتات (٥,٩٥ غم، ١٦,٨ مليمول) في THF (٧٥ مل) وبُرِدَ إلى ٠ °س. وتمت إضافة LiOH (٢,١١ غم، ٥٠,٤ مليمول) في الماء (٤٠ مل) وحُرِّك المزيج لمدة ٩٠ دقيقة. ثم أضيف الماء وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إيثر. وتم تخميض الطبقة المائية باستخدام ٢ مولار من HCl حتى أصبحت pH = ٤ واستُخْلِصَ مرتين بواسطة CH_2Cl_2 . وبعدها تم تخفيف طبقات CH_2Cl_2 المجموعة (Na_2SO_4) وتم تركيزها تحت ضغط منخفض ليعطي ٥,٤ غم (< ٩٨ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغا هيرتز) : ٠,٦ (s, H^3), ١,٤ (s, H^3), ٣,٠ (s, H^2), ٣,٤ (s, H^2), ٣,٥ (s, H^4), ٣,٩ (s, H^3), ٦,٩ (d, H^2), ٧,٤ (d, H^2).

الطريقة ٣٠

- (S٤)-٣- [(٢- (٤- ميثوكسي فينيل) -٥، ٥- ثاني ميثيل-١، ٣- ثاني أوكسان-٢- (يل ميثيل) ثيو { أسيتيل) -٤- فينيل-١، ٣- أوكسا زوليدين-٢- ون
- تم تذويب ((٢- (٤- ميثوكسي فينيل) -٥، ٥- ثاني ميثيل-١، ٣- ثاني أوكسان-٢- (يل ميثيل) ثيو { حمض الأسيتيك (٥، ٤ غم، ١٦، ٥ ملليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٨٠ مل) وبرد إلى ٠ م. وتمت إضافة N، N'- ثاني هيكسيل حلقي كربو ثاني إيميد (DCC، ٣، ٧٦ غم، ١٨، ٢ ملليمول) في ٢٠ مل من CH_2Cl_2 وتمت إضافة ٤- (ثاني ميثيل أمينو) بيريدين (DMAP، ٤، ٠٤ غم، ٣٣، ١ ملليمول) وحرك المزيج عند ٠ س لمدة ٢٠ دقيقة. كما تمت إضافة (S)-(+)-٤- فينيل-٢- أوكسا زوليدينون (٢، ٦٩ غم، ١٦، ٥ ملليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة. وبعد ذلك تم ترشيح المزيج، وتركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٤ : ١ ومن ثم ٢ : ١). وأعطى هذا ٥، ٦٩ غم (٧٣ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ^1H NMR ($CDCl_3$ ، ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠، ٦ (s، H^3)، ١، ٣ (s، H^3)، ٢، ٨ (s، H^2)، ٣، ٤ (s، H^4)، ٣، ٨ (s، H^2)، ٣، ٨ (s، H^3)، ٤، ٣ (dd، H^1)، ٤، ٧ (t، H^1)، ٥، ٤ (dd، H^1)، ٦، ٩ (d، H^2)، ٧، ٣ (m، H^7).

الطريقة ٣١

- ثيث- بيوتيل (٤- (R٢، S١)-١- (٤- فلورو فينيل) أمينو)-٢- ((٢- (٤- ميثوكسي فينيل) -٥، ٥- ثاني ميثيل-١، ٣- ثاني أوكسان-٢- (يل ميثيل) ثيو)-٣- أوكسو-٣- (S٤)-٢- أوكسو-٤- فينيل-١، ٣- أوكسا زوليدين-٣- (يل بروبييل) فينو كسي) أسيتات

تمت إضافة رابع أيزو بروبييل أورثو تيتانات (٠، ٣١ مل، ١، ٠٦ ملليمول) إلى محلول من $TiCl_4$ (١ مولار في CH_2Cl_2 ، ٣، ١٨ مل، ٣، ١٨ ملليمول) في CH_2Cl_2 (٥٠ مل) عند درجة حرارة ٠ س تحت جو خامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة (S٤)-٣-

[[٢- (٤- ميثوكسي فينيل)-٥، ٥- ثاني ميثيل - ١، ٣- ثاني أوكسان-٢- يل]]
 ميثيل [ثيو {أسيتيل]-٤- فينيل-١، ٣- أوكسا زوليدين-٢- ون (٢،٠٠ غم، ٤،٢٤
 مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل) على شكل قطرات على فترة ٢٠ دقيقة. وحرك المزيج
 لمدة ١٠ دقائق. وأضيف ثيث- بيوتيل (٤-) { (٤- فلورو فينيل) إمينو } ميثيل
 ٥ فينو كسي) أسيتات (٢،٧٩ غم، ٨،٤٨ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل) بشكل نقطي
 على فترة ٣٠ دقيقة. وبرّد المزيج إلى - ٣٠ °س وحرك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أضيف إيثيل
 ثاني أيزو بروبيل أمين (١،٤٥ مل، ٨،٤٨ مليمول) في ١٠ مل من CH_2Cl_2 بشكل نقطي
 على فترة ١٠ دقائق وحرك المزيج عند درجة حرارة - ٣٠ °س لخمس ساعات. ثم برّد المزيج
 إلى - ٧٨ °س وأضيف أيزو بروبانول (٦٠ مل) وتركت درجات الحرارة لترتفع طوال الليل.
 ١٠ كما تمت إضافة H_2O (١٠٠ مل) وحرك المزيج لمدة ٢٠ دقيقة وتم استخلاص المزيج مرتين
 بواسطة ثاني إيثيل إيثر. غسّلت الطبقات العضوية المجموعة بالماء، وجففت (MgSO_4)
 وركّزت تحت ضغط منخفض. وأعطى الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc -
 ٣: ١) ٢،٠٠ غم (٥٩ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. $^1\text{H NMR}$ (٣: ١)
 (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميغاهيرتز): ٠،٦ (s، H^3)، ١،٣ (s، H^3)، ١،٥ (s، H^9)، ٢،٦ - ٢،٩
 ١٥ (m، H^2)، ٣،٣ - ٣،٥ (m، H^4)، ٣،٨ (s، H^3)، ٤،١ - ٤،٣ (m، H^2)، ٤،٥ (s،
 H^2)، ٤،٦ - ٤،٨ (m، H^2)، ٥،٠ - ٥،٤ (s، عريض، H^1)، ٥،٤ (m، H^1)، ٥،٧ (d،
 H^1)، ٦،٤ (m، H^2)، ٦،٦ - ٦،٨ (m، H^4)، ٦،٨ - ٧،٠ (m، H^4)، ٧،١ - ٧،٤ (m،
 HV).

الطريقة ٣٢

٢٠ ثيث- بيوتيل {٤- [(R٣، R٢)-١- (٤- فلورو فينيل)-٣-]} (٢- (٤- ميثوكسي
 فينيل)-٥، ٥- ثاني ميثيل-١، ٣- ثاني أوكسان-٢- يل) ميثيل {ثيو}-٤- أوكسو
 أزيديدن-٢- يل [فينو كسي] أسيتات

تمت إذابة ثيث- بيوتيل (٤) - (R٢، S١) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) أمينو - ٢ - (٢) -
 (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٥، ٥ - ثاني ميثيل - ١، ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل {ثيو} -
 ٣ - أوكسو - ٣ - (S٤) - ٢ - أوكسو - ٤ - فينيل - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٣ - يل]
 برويل {فينوكسي} أسيتات (٢، ٠ غم، ٢، ٥ ملليمول) في تولوين جاف (٢٠٠ مل) وسُخِّن
 إلى ٩٠ س تحت جو خامل. وتمت إضافة N، O - مثنوي (ثالث ميثيل سيليل) أسيتاميد
 (BSA، ١، ٨ مل، ٧، ٥ ملليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة ٩٠ س لمدة ساعة
 واحدة. ثم تم تبريد المزيج إلى ٤٥ س وتمت إضافة فلوريد رابع بيوتيل أمونيوم (TBAF،
 ١٥٠ ملغم) وحرك المزيج عند ٤٥ س لمدة ساعتين. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض
 وتم ترشيحه خلال عمود قصير من السيليكا (هيكسان: EtOAc ٤: ١). وأعطت تنقية
 الزيت الخام بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٥: ١) ٠، ٦٥ غم
 (٤١ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. ¹H NMR (CDCl₃) ٢٠٠ ميغا
 هيرتز: ٠، ٦ (H٣، s)، ١، ٣ (H٣، s)، ١، ٥ (H٩، s)، ٣، ٠ - ٣، ٢ (H٢، m)، ٣، ٣ -
 ٣، ٥ (H٤، m)، ٣، ٨ (H٣، s)، ٤، ٠ (H١، d)، ٤، ٥ (H٢، s)، ٤، ٨ (H١، d)، ٦، ٨ -
 ٧، ٠ (H٦، m)، ٧، ٢ - ٧، ٤ (H٦، m).

١٥ الطريقة ٣٣

[٤ - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (٢ - ميثوكسي فينيل) - ٢ - أوكسو
 إيثيل] ثيو - ٤ - أوكسو أزيديدين - ٢ - يل {فينوكسي} حمض الأسيتيك
 تمت إذابة ثيث- بيوتيل (٤) - (R٣، R٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (٢ - ميثوكسي فينيل) -
 ميثوكسي فينيل) - ٥، ٥ - ثاني ميثيل - ١، ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل {ثيو} - ٤ -
 أوكسو أزيديدين - ٢ - يل] فينوكسي {أسيتات (٠، ٦٥ غم، ١، ٠٢ ملليمول) في حمض
 الفورميك (١٠ مل) وحرك لمدة ٩٠ دقيقة. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض (درجة
 الحرارة > ٣٠ س). وتمت تنقية الزيت الخام بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: أستون: حمض الفورميك ٦٠: ٤٠: ٠، ١) ليعطي ٠، ٤٥ غم (٨٨ %) من
 المركب المعنون كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب. ¹H NMR (CDCl₃) ٢٠٠ ميغا

هـ — هيرتز): ٣,٩ (H٣, s), ٤,١ (H١, d), ٤,١ (H٢, s), ٤,٧ (H٢, s), ٤,٩ (d),
(H١) ٧,١ - ٦,٩ (H٦, m), ٧,٤ - ٧,٢ (H٤, m), ٧,٩ - ٨,٠ (H٢, d). MS (CI).
M/z: ٦٩٤,١ (M⁺), ٤٩٥,١ (M⁺ - ١)

الطريقة ٣٤

٥. إيثيل { [٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ٣, ١ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل } ثيو أسيتات

تم تذويب إيثيل { [٢ - (٤ - ميثوكسي فينيل) - ٢ - أوكسو إيثيل] ثيو } أسيتات (١٢,٢ غم، ٤٨,٤ مليمول) في بترين (٣٥٠ مل). وتمت إضافة ٢, ٢ - ثاني ميثيل - ٣, ١ - بروبيلن ثاني ول (٤٠,٣ غم، ٠,٣٨٧ مول) و p-تولوين حمض الكبريتونيك (١ غم). وتم تحريك المزيج عند المُرجع في جهاز دين وستارك لمدة ساعتين، ثم تم تبريده وتركيزه تحت ضغط منخفض. ثم تمت إضافة CH₂Cl₂ وغُسل الطور العضوي مرتين مع H₂O ومع المحلول الملحي وتم تجفيفه (MgSO₄). وأعطى الترشيح والتركيز تحت ضغط منخفض زيتاً خاماً والذي تمت تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٨ : ١) ليعطي ١٠,٠ غم (٦١ %) من المركب المعنون كزيتٍ صافٍ. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغاهيرتز):
١٥ ٠,٦ (H٣, s), ١,٢ - ١,٤ (H٦, m), ٢,٤ (H٣, s), ٣,٠ (H٢, s), ٣,٢ (H٢, s), ٣,٤ - ٣,٥ (H٤, m), ٤,٢ (H٢, q), ٦,٢ - ٧,٤ (H٤, m).

الطريقة ٣٥

{ [٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ٣, ١ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل } ثيو حمض الأسيتيك

٢٠. تم تذويب إيثيل { [٥, ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ٣, ١ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل } ثيو أسيتات (١٠,١ غم، ٢٩,٨ مليمول) في THF (١٥٠ مل) وبُرد إلى ٠ °س. وتمت إضافة LiOH (٣,٧٦ غم، ٨٩,٥ مليمول) في الماء (٥٠ مل) وحُرِّك المزيج لمدة

ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. ثم أضيف الماء وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إيثر. وتم تحميص الطبقة المائية باستخدام ٢ مولار من HCl حتى أصبحت pH = ٣ واستُخلص مرتين بواسطة CH₂Cl₂. وبعدها تم تخفيف طبقات CH₂Cl₂ المجموعة (Na₂SO₄) وتم تركيزها تحت ضغط منخفض ليعطي ٨,٧ غم (٩٤ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٦ (s), (H^٣) ١,٢ (s), (H^٣) ٣,٠ (s), (H^٢) ٣,٤ (s), (H^٤) ٧,٢ - ٧,٤ (m), (H^٤) ٧,٤ (m).

الطريقة ٣٦

(S٤)-٣- [(٥, ٥) - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ١ - ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل] ميثيل { ثيو } أسيتيل - ٤ - فينيل - ١ - ٣ - أوكسا زوليدين - ٢ - ون

١٠. تم تذويب ([(٥, ٥) - ٥ - ثاني ميثيل - ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ١ - ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل]

ميثيل { ثيو } حمض الأسيتيك (٨,٧ غم، ٢٨,٠ مليمول) في CH₂Cl₂ جاف (١٢٠ مل) وبرد إلى ٠ °س. وتمت إضافة N, N'- ثاني هيكسيل حلقي كربو ثاني إيميد (DCC, ٦,٣٥ غم، ٣٠,٨ مليمول) في ٣٠ مل من CH₂Cl₂ وتمت إضافة ٤ - (ثاني ميثيل أمينو) بيريدين (DMAP, ٦,٨٥ غم، ٥٦,١ مليمول). وحرك المزيج عند ٠ °س لمدة ٣٠ دقيقة. كما تمت

١٥. إضافة (S)-(+)-٤ - فينيل - ٢ - أوكسا زوليدينون (٤,٥٧ غم، ٢٨,٠ مليمول) وحرك

المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة. وبعد ذلك تم ترشيح المزيج، وتركيزه تحت ضغط منخفض ومن ثم تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٥ :

١ ومن ثم ٤ : ١). وأعطى هذا ٧,٠٧ غم (٥٥ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء

اللون. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٦ (s), (H^٣) ١,٢ (s), (H^٣) ٢,٤ (s),

٢٠. (H^٣) ٢,٨ (s), (H^٢) ٣,٤ (s), (H^٤) ٣,٨ (s), (H^٢) ٤,٣ (dd), (H^١) ٤,٧ (t), (H^١) ٥,٤

(dd), (H^١) ٥,٤ - ٧,٢ (m), (H^٩) ٧,٥ (m).

ثيث- بيوتيل (٤) - $\{(R^2, S^1) - 2\}$ - $\{[5, 5 - 2 \text{ ثاني ميثيل} - 4 \text{ ميثيل فينيل}] - 1\}$ - $\{[3 - 2 \text{ ثاني أوكسان} - 2 \text{ يل} [\text{ميثيل} \{ \text{ثيو} \} - 1] - 4 \text{ فلورو فينيل} \} \text{أمينو}] - 3 - \text{أوكسو} - 3 - (S^4) - 2 - \text{أوكسو} - 4 \text{ فينيل} - 1, 3 - \text{أوكسازوليدين} - 3 - \text{يل} [\text{بروبيل} \{ \text{فينوكسي} \}]$

أسيتات ٥

تمت إضافة رابع أيزو بروبييل أورثو تيتانات (٠,٣٧ مل، ١,٢٣ مليمول) إلى محلول من $TiCl_4$ (١ مولار في CH_2Cl_2 ، ٣,٣ مل، ٣,٣ مليمول) في CH_2Cl_2 (٥٠ مل) عند درجة حرارة ٠ °س تحت جو خامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة (٤) - $\{(R^2, S^1) - 2\}$ - $\{[5, 5 - 2 \text{ ثاني ميثيل} - 4 \text{ ميثيل فينيل}] - 1\}$ - $\{[3 - 2 \text{ ثاني أوكسان} - 2 \text{ يل} [\text{ميثيل} \{ \text{ثيو} \} - 1] - 4 \text{ فلورو فينيل} \} \text{أمينو}] - 3 - \text{أوكسو} - 3 - (S^4) - 2 - \text{أوكسو} - 4 \text{ فينيل} - 1, 3 - \text{أوكسازوليدين} - 3 - \text{يل} [\text{بروبيل} \{ \text{فينوكسي} \}]$ (١٠) (ثيو) أسيتيل - ٤ - فينيل - ١, ٣ - أوكسا زوليدين - ٢ - ون (٢,٠٠ غم، ٤,٤ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل) على شكل قطرات على فترة ٢٠ دقيقة. وحُرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وأضيف ثيث- بيوتيل (٤) - $\{(R^2, S^1) - 2\}$ - $\{[5, 5 - 2 \text{ ثاني ميثيل} - 4 \text{ ميثيل فينيل}] - 1\}$ - $\{[3 - 2 \text{ ثاني أوكسان} - 2 \text{ يل} [\text{ميثيل} \{ \text{ثيو} \} - 1] - 4 \text{ فلورو فينيل} \} \text{أمينو}] - 3 - \text{أوكسو} - 3 - (S^4) - 2 - \text{أوكسو} - 4 \text{ فينيل} - 1, 3 - \text{أوكسازوليدين} - 3 - \text{يل} [\text{بروبيل} \{ \text{فينوكسي} \}]$ أسيتات (٢,٩ غم، ٨,٨ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٥٠ مل) بشكل نقطي على فترة ٣٠ دقيقة. وبُرد المزيج إلى - ٣٠ °س وحُرك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أضيف إيثيل ثاني أيزو بروبييل أمين (١,٥ مل، ٨,٨ مليمول) في ١٠ مل من CH_2Cl_2 جاف بشكل نقطي على فترة ١٠ دقائق. وحُرك المزيج عند درجة حرارة - ٣٠ °س لأربع ساعات. ثم بُرد المزيج إلى - ٧٨ °س وأضيف أيزو بروبانول (٦٠ مل) وتُركت درجات الحرارة لتصل إلى درجة حرارة الغرفة خلال ساعتين من الزمن. كما تمت إضافة H_2O (١٠٠ مل) وحُرك المزيج لمدة ٢٠ دقيقة وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إيثر. غُسلت الطبقات العضوية المجموعة بالماء، وجُففت ($MgSO_4$) ورُكزت تحت ضغط منخفض. وأعطى الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٥: ١ ومن ثم ٤: ١) ٢,٥٥ غم (٧٤ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ^1H NMR ($CDCl_3$, ٢٠٠ ميغاهيرتز): δ ٠,٦ (s), ١,٣ (H٣, s), ١,٥ (H٩, s), ٢,٤ (H٣, s), ٢,٦ - ٢,٩ (H٢, m), ٣,٣ (H٣, s), ٣,٥ (H٤, m), ٤,١ - ٤,٣ (H١, m), ٤,٥ (H٢, s), ٤,٦ - ٤,٨ (H٢, m), ٥,٠ (H٢, s).

٥,٤ (s, عريض, (H١), ٥.٢ (m, (H١), ٥,٧ (d, (H١), ٦,٤ (m, (H٢), ٦,٦ - ٦,٨ (m, (H٤), ٦,٩ (m, (H٢), ٧,١ - ٧,٤ (m, (H٩).

الطريقة ٣٨

٥. ثيث- بيوتيل {٤- (R٣, R٢)- ٣-} (٥, ٥ - ٥ ثاني ميثيل - ٢- (٤- ميثوكسي فينيل) - ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل [ميثيل {ثيو}- ١- (٤- فلورو فينيل)- ٤- أوكسو أزيديدين- ٢- يل [فينوكسي {أستات

١٠. تمت إذابة ثيث- بيوتيل {٤- (R٢, S١)- ٢-} (٥, ٥ - ٥ ثاني ميثيل - ٢- (٤- ميثوكسي فينيل) - ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل [ميثيل {ثيو}- ١- (٤- فلورو فينيل) أمينو] - ٣- أوكسو- ٣- (S٤)- ٢- أوكسو- ٤- فينيل - ١, ٣- أوكسازوليدين- ٣- يل [بروبيل {فينوكسي} أستات (٢, ٥٥ غم, ٣, ٢٥ ملليمول) في تولوين جاف (٢٥٠ مل) وسُخِّنَ إلى ٩٠ °س تحت جو حامل. وتمت إضافة N, O- مثنوي (ثالث ميثيل سيليل) أسيتاميد (BSA, ٢, ٣٨ مل, ٩, ٧٥ ملليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة ٩٠ °س لمدة ساعة واحدة. ثم تم تبريد المزيج إلى ٤٥ °س وتمت إضافة فلوريد رابع بيوتيل أمونيوم (TBAF, ٠, ٢٥ غم) وحُكِّك المزيج عند ٤٥ °س لمدة ساعة واحدة وتمت تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc ٦- : ١). وأعطى هذا ١, ٠٦ غم (٥٢ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغاهيرتز): ٠, ٦ (s, (H٣), ١, ٣ (s, (H٣), ١, ٥ (s, (H٩), ٢, ٤ (s, (H٤), ٣, ٠ - ٣, ٢ (m, (H٢), ٣, ٣ - ٣, ٥ (m, (H٤), ٣, ٩ (d, (H١), ٤, ٥ (s, (H٢), ٤, ٨ (d, (H١), ٦, ٨ - ٦, ٠ (m, (H٦), ٧, ١ - ٧, ٤ (m, (H٦).

الطريقة ٣٩ ٢٠

[٤- (R٣, R٢)- ١- (٤- فلورو فينيل)- ٣-} (٢- (٤- ميثوكسي فينيل)- ٢- أوكسو إيثيل [ثيو]- ٤- أوكسو أزيديدين- ٢- يل] حمض الأسيتيك

تمت إذابة ثيث- بيوتيل {٤- (R٢, R٣)- ٣-} [٥, ٥- ثاني ميثيل- ٢- (٤)- ميثوكسي فينيل)- ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل] ميثيل {ثيو} - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو أزيثدين- ٢- يل] فينوكسي {أسيات (١, ٠٤ غم، ١, ٦٧ مليمول) في حمض الفورميك (٢٠ مل) وحرك لمدة ٦٠ دقيقة. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض (درجة الحرارة > ٣٠ °س). وتمت تنقية الزيت الخام بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: أستون: حمض الفورميك ٦٠ : ٤٠ : ١, ٠) ليعطي ٠, ٧٢ غم (٩٠ %) من المركب المعنون كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب. ¹H NMR (CDCl₃, ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٢, ٤ (H٣, s), ٤, ١ (H١, d), ٤, ٢ (H٢, s), ٤, ٧ (H٢, s), ٤, ٩ (H١, d), ٦, ٩ (H٦, m), ٧, ٢ - ٧, ٤ (H٤, m), ٧, ٨ (H٢, d), ٤٧٨, ١ : M/z (CI) MS. (H٢, d) -M⁺.

١٠. (١).

الطريقة ٤٠

ثيث- بيوتيل {٤- (E)- (٤- كلورو فينيل) إمينو] ميثيل} فينوكسي أسيتات

تم تبريد مزيج مُعلّق من NaH (٦٠ % في زيت معدني، ٣, ٦٩ غم، ٩٢, ٢ مليمول) في DMF جاف إلى ٠ °م. ثم تمت إضافة محلول من ٤- هيدروكسي بيتر ألددهيد (١٠, ٠ غم، ٨٢, ٠ مليمول) في DMF جاف (٣٥ مل) على شكل قطرات. وحرك المزيج عند درجة ١٥ °س لمدة ٤٠ دقيقة. وبعدها أُضيف ثيث- بيوتيل برومو أسيتات (١٢, ١ مل، ٨٢, ٥ مليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة. تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. وُثم أُضيف ثاني إيثيل إثير وغُسل مع ١٠ % NH₄Cl، وماء ومحلول ملحي. وتم تجفيف الطور العضوي (MgSO₄)، وتركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (١٠ % - ٢٠ % EtOAc في الهيكسان). وأعطى هذا ثيث- بيوتيل (٤)- فورميل فينوكسي أسيتات (١٧, ٤، ٧٣, ٤ مليمول، ٩٠ % إنتاجية) كزيت عديم اللون. وذوّب هذا المركب الوسطي في تولوين جاف (١٢٠ مل) وُثم أُضيف ٤- كلورو أنيلين (٩, ٣٧ غم، ٧٣, ٤ مليمول). أُرْجِعَ هذا المزيج في جهاز دين وستارك لمدة ٢٠ ساعة، وبرد وركّز تحت ضغط منخفض. وبعد ذلك تمت إضافة الهيكسان وتم ترشيح الراسب المتشكّل،

٢٠.

وُغُسِّلَ مرتين مع هيكسان بارد وجُفِّفَ. وأعطى هذا ٢٠,٠ غم (٧٩%) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء اللون. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغاهيرتز): δ ١,٥ (s), (H٩) ٢,٦ (H٢, s), ٤,٦ (H٢, s), ٧,٠ (H٢, d), ٧,٢ (H٢, d), ٧,٤ (H٢, d), ٧,٨ (H٢, d), ٨,٤ (H١, s). $\text{MS (CI) } M/z$: ٤٦٨,٠ ($\text{Na} + \text{M}^+$, ١٠٠), ٣٦٩,٠ (٢٠), ٣٧٠,٠ (٣٠), ٣٧١,٠ (١٠).

الطريقة ٤١

إيثيل { [٢- (٤- كلورو فينيل)- ٥, ٥- ثاني ميثيل- ١, ٣ ثاني أوكسان- ٢- يل] ميثيل } ثيو أسيتات

تم تذويب إيثيل { [٢- (٤- كلورو فينيل)- ٢- أوكسو إيثيل] ثيو } أسيتات (٨,١٥ غم، ١٠ ٢٩,٩ مليمول) في تولوين (١٦٥ مل). وتمت إضافة ٢, ٢- ثاني ميثيل- ١, ٣- بروبان ثاني أول (٢٤,٨ غم، ٢٣٨ مليمول) و p- تولوين حمض الكبريتونيك (٣٠٠ ملغم). وتم تحريك المزيج عند المُرجَع في جهاز دين وستارك لمدة ساعتين ونصف ثم تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض. وذوّب المنتج الخام في CH_2Cl_2 . وُغُسِّلَ المزيج بالماء (٣ س)، ومُحْلُولٌ ملحياً، وجُفِّفَ (Na_2SO_4) ورُكِّزَ تحت ضغط منخفض. وأخيراً تمت تنقية الراسب بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٩ : ١) ليعطي ٣,٣٦ غم (٣١%) من المركب المعنون كزيت أصفر اللون. $\text{MS (CI) } M/z$: ٣٨١ ($\text{Na} + \text{M}^+$, ١٠٠), ٣٨٢,٠ (١٥), ٣٨٣,٠ (٣٠), ٣٨٤ (٥).

الطريقة ٤٢

{ [٢- (٤- كلورو فينيل)- ٥, ٥- ثاني ميثيل- ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل] ميثيل } ثيو حمض الأسيتيك ٢٠

تم تذويب إيثيل { [٢- (٤- ميثوكسي)- ٥, ٥- ثاني ميثيل- ١, ٣- ثاني أوكسان- ٢- يل] ميثيل } ثيو أسيتات (٣,٣٦ غم، ٩,٣٦ مليمول) في THF (٤٥ مل) وُبُوِّدَ إلى ٠ سم.

وتمت إضافة LiOH (٠,٧٩ غم، ١٨,٨ مليمول) في الماء (١٢ مل) وحرك المزيج لمدة ١٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم تبخير المذيبات. وتم استخلاص المنتج الخام بين الماء و ثاني إيثيل إيثر. وتم تخميض الطبقة المائية إلى pH ٦ باستخدام ٢ مولار من HCl واستخلص مرتين بواسطة CH_2Cl_2 . وبعدها تم تخفيف طبقات CH_2Cl_2 المجموعة (Na_2SO_4) وتم تركيزها تحت ضغط منخفض ليعطي ٢,٩٨ غم (٩٦ %) من المركب المعنون كمادة صلبة صفراء. ^1H-NMR ($CDCl_3$, ٢٠٠ ميغاهيرتز): δ ٠,٦٢ (s, H^3), ١,٣٤ (s, H^3), ٢,٩٥ (s, H^2), ٣,٣٤ (s, H^2), ٣,٤٥ (s, H^4), ٧,٤ (m, H^4)

الطريقة ٤٣

(S٤)-٣- [(٢-٤-كلورو فينيل)-٥, ٥- ثاني ميثيل-١, ٣- ثاني أوكسان-٢-يل [ميثيل {ثيو} أسيتيل]-٤- فينيل-١, ٣- أوكسا زوليدين-٢-ون ١٠

تم تذويب ((٢-٤-كلورو فينيل)-٥, ٥- ثاني ميثيل-١, ٣- ثاني أوكسان-٢-يل [ميثيل {ثيو} حمض الأسيتيك (٢,٠٠ غم، ٦,٠٥ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٤٥ مل) وبرد إلى ٠ °س. وتمت إضافة N' , N - ثاني هيكسيل حلقي كربو ثاني إيميد (DCC, ١,٤٣ غم، ٦,٩٣ مليمول). و ٤- (ثاني ميثيل أمينو) بيريدين (DMAP, ١,٧٠ غم، ١٠,٤ مليمول) وحرك المزيج عند ٠ °س لمدة ٢٠ دقيقة. كما تمت إضافة (S)-(+)-٤- أوكسا ١٥

زوليدينون (١,٤٠ غم، ١١,٥ مليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٠ ساعة. وبعد ذلك تم ترشيح المزيج، وتركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (٢٠% - ٣٠% EtOAc في الهيكسان). وأعطى هذا ١,٢٧ غم (٤٤ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ^1H-NMR ($CDCl_3$, ٣٠٠ ميغاهيرتز): δ ٠,٦٢ (s, H^3), ١,٣٤ (s, H^3), ٢,٧٨ (s, H^2), ٣,٤٢ (s, H^4), ٣,٨٥ (s, H^2), ٤,٢٧ - ٤,٣٣ (dd, H^1), ٤,٦٩ - ٤,٧٨ (t, H^1), ٥,٣٤ - ٥,٤٢ (dd, H^1), ٧,٢٩ - ٧,٣٨ (m, H^9). ٢٠

الطريقة ٤٤

ثيث- بيوتيل (٤) - $\{(R^2, S^1)\}$ - ١ - $[(٤ - \text{كلورو فينيل}) \text{أمينو}]$ - ٢ - $\{(٢ - ٤) - \text{كلورو فينيل}\}$ - ٥، ٥ - ثاني ميثيل - ١، ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل {ثيو} - ٣ - أوكسو - ٣ - (S^4) - ٢ - أوكسو - ٤ - فينيل - ١، ٣ - أوكسا زوليدين - ٣ - يل [بروبيل {فينوكسي} أسيتات

تمت إضافة رابع أيزو بروبييل أورثو تيتانات (٠,٢٣ مل، ٠,٧٧ مليمول) إلى محلول من $TiCl_4$ (١ مولار في CH_2Cl_2 ، ٢,٢٥ مل، ٢,٢٥ مليمول) في CH_2Cl_2 (٢٢ مل) عند درجة حرارة ٠° م تحت جو خامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة (S^4) - ٣ - $\{(٢ - ٤) - \text{كلورو فينيل}\}$ - ٥، ٥ - ثاني ميثيل - ١، ٣ - ثاني أوكسان - ٢ - يل [ميثيل {ثيو} أسيتيل] - ٤ - فينيل - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - ون (١,٤٤ غم، ٣,٠٣ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٢٥ مل) على شكل قطرات على فترة ٤٥ دقيقة وحرك المزيج لمدة ١٠ دقائق. وأضيف ثيث- بيوتيل (٤) - $\{(E)\}$ - $[(٤ - \text{كلورو فينيل}) \text{إمينو}]$ ميثيل {فينوكسي} أسيتات (٢,٠٩ غم، ٦,٠٤ مليمول) في CH_2Cl_2 جاف (٢٥ مل) بشكل نقطي على فترة ٨٠ دقيقة وبرّد المزيج إلى ٤٠° م وحرك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أضيف إيثيل ثاني أيزو بروبييل أمين (١,٠٣ مل، ٦,٠٢ مليمول) بشكل نقطي على فترة ٤٠ دقيقة وحرك المزيج عند درجة حرارة ٤٠° م لعشر ساعات. ثم برّد المزيج إلى ٧٨° م وأضيف أيزو بروبانول (٨٠ مل). وتُركت درجة الحرارة لترتفع إلى درجة حرارة الغرفة خلال ثلاث ساعات كما تمت إضافة NH_4Cl (١٠ %، ٨٠ مل) وحرك المزيج لمدة ٣٥ دقيقة. ثم أضيف المحلول الملحي (٢٠٠ مل) وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ٤٠٠ مل من ثاني إيثيل إيثر. غُسلت الطبقات العضوية المجموعة، وجُففت $(MgSO_4)$ ورُكزت تحت ضغط منخفض. وأعطت التنقية بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (١٠ % - ٢٠ % $EtOAc$ في الهيكسان) ١,٦٩ غم (٦٥ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ^1H NMR ($CDCl_3$ ، ٢٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٦٥ (s، H^3)، ١,٣ (s، H^3)، ١,٥ (s، H^9)، ٢,٦ -

٥. ٹیٹ- بیوتیل { ٤- [(R٣, R٢) - ١- (٤- کلورو فینیل) - ٣- } { ٢- (٤- کلورو فینیل) - ٥, ٥- ثانی میٹیل - ١, ٣- ثانی اوکسان - ٢- یل [میٹیل { ٹیو- ٤- اوکسو ازیٹیدین - ٢- یل [فینوکسی } اسیات

تمت إذابة ثيث- بيوتيل (٤-) { (S١، R٢) -١- [(٤- كلورو فينيل) أمينو] -٢- } { (٢-)
(٤- كلورو فينيل) -٥، ٥- ثاني ميثيل - ١، ٣- ثاني أوكسان-٢- يل] ميثيل { ثيو -
٣- أوكسو-٣- [(S٤) -٢- أوكسو-٤- فينيل - ١، ٣- أوكسا زوليدين-٣- يل]
١٠ برويل { فينو كسي) أسيتات (١، ٦٩ غم، ٢، ٠٦ مليمول) في تولوين جاف (١٤٠ مل)
وسُخِّن إلى ٩٠ °س تحت جو خامل. وتمت إضافة N، O- مثنوي (ثالث ميثيل سيليل)
أسيتاميد (BSA، ١، ٤٨ مل، ٦، ٠٥ مليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة ٩٠ °س
لمدة ساعة واحدة. وُبُرِد المزيج إلى ٤٥ °س وتمت إضافة فلوريد رابع بيوتيل أمونيوم
(TBAF، ٠، ١ غم) وحُرِّك المزيج عند ٤٥ °س لمدة ساعة واحدة وحُرِّك عند درجة حرارة
١٥ الغرفة طوال الليل. وتم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة الفصل
الاستشرابي الومضي (١٠% - ٢٠% EtOAc في الهيكسان). وأعطى هذا ٠، ٨٤ غم (٦١
%) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. ¹H NMR (CDCl₃، ٢٠٠ ميغا هيرتز):
٠، ٦ (H٣، s)، ١، ٢ (H٣، s)، ١، ٥ (H٩، s)، ٢، ٩ - ٣، ١ (t، عريض، H٢)، ٣، ٤ (s)،
٤، ٠ (H٤، s)، ٤، ٥ (H٢، s)، ٤، ٨ (H١، s)، ٦، ٩ (H٢، d)، ٧، ٢ - ٧، ٤ (m)،
٢. (H١) ٠.

[٤- (R^٣, R^١) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو- ٣- } - ٢- أوكسو- ٢- (٤- بينتيل فينيل) إيثيل] ثيو { أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك

تمت إذابة ثيث- بيوتيل (٤-) { (R^٣, R^٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } [٣- نيترو بيريدين- ٢- يل) ثاني ثيو] - ٤- أوكسو أزيديدين- ٢- يل) { فينو كسي) أسيتات (٠,٢٠ غم، ٠,٣٦ ملليمول) في أسيتون (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. ثم أُضيف الماء (٢,٥ مل) وثالث فينيل فوسفين (٠,٠٩٤ غم، ٠,٣٦ ملليمول). وحُرِّك مزيج التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة وبعد ذلك تم تركيزه تحت ضغط منخفض ليعطي ثيول خام كزيت بني اللون. ويتم تدوير الثيول الخام مباشرة في CH₂Cl₂ (١٠ مل) وتمت إضافة ٢- برومو- ١- (٤- بينتيل فينيل) إيثان- ١- ون (٠,١٩ غم، ٠,٧٢ ملليمول)، ويتبع ذلك إضافة Et₃N (٠,١٠ مل، ٠,٧٢ ملليمول). وثم حُرِّك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسلان: EtOAc ٤: ١). ويُنتج هذا ٠,٢١ غم من المزيج ثيث- بيوتيل (٤-) { (R^٣, R^٢) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو- ٣- } [٢- أوكسو- ٢- (٤- بينتيل فينيل) إيثيل] ثيو { أزيديدين- ٢- يل) فينو كسي] أسيتات و ٢- [٣- نيترو بيريدين- ٢- يل) ثيو] - ١- (٤- بينتيل فينيل) إيثانون. ثم تمت إذابة المزيج في HCOOH (١٠ مل) وحُرِّك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسلان: أسيتون: HCOOH ٦٠: ٤٠: ١٠) ٠,١١ غم (٦١ %) من المركب المرغوب كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب.

^١H NMR (CDCl₃, ٣٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٨ - ١,٠ (H^٣, m), ١,٢ - ١,٥ (H^٤, m), ١,٦ - ١,٨ (H^٢, m), ٢,٧ (H^٢, t), ٤,١ (H^١, d), ٤,٢ (H^٢, s), ٤,٧ (H^٢, s), ٤,٩ (H^١, d), ٦,٩ - ٧,١ (H^٤, m), ٧,٢ - ٧,٤ (H^٦, m), ٧,٩ (H^٢, d).

الطريقة ٤٧

صوديوم (R²)-٢-أمينو -٤- هيكسيل حلقي بيوتانوات

تم تذويب هيدروكلوريد إيثيل (R²)-٢-أمينو -٤- هيكسيل حلقي بيوتانوات (٤,٠٠ غم، ١٨,٧٥ ملليمول) في MeOH/ ماء (١٠ / ٥ مل). كما تمت إضافة هيدروكسيد الصوديوم (١,٥٠ غم، ٣٧,٥٠ ملليمول). ثم تم تحريك المزيج لمدة ساعة وتم تركيزه ليعطي المركب المعنون كمادة صلبة عديمة اللون (محتوية ١٠٠ مول % من كلوريد الصوديوم). ¹H NMR [(CD₃)₂SO]، ٤٠٠ ميغا هيرتز: ٠,٨٣ - ٠,٩٧ (m, H^٢)، ١,١٠ - ١,٣٣ (m, H^٦)، ١,٤٨ - ١,٧٨ (m, H^٧)، ٣,١٥ (dd, H^١).

الطريقة ٤٨

١٠. -N [٤- (R², R³)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣- {٢- (٤-كلورو فينيل)-٢-} -٢- أوكسو إيثيل] ثيو-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين
- تمت إذابة N [٤- (R², R³)-١-(٤-كلورو فينيل)-٣- {٢- (٤-كلورو فينيل)-٢-} -٢- أوكسو إيثيل] ثيو-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٣٠٢,١ ملغم، ٠,٥٨٥ ملليمول) في DCM (٦ مل). وتمت إضافة N-ميثيل مورفولين (١٩٠ ميكرو لتر، ١,٧٢٨ ملليمول) وهيدروكلوريد ثيث-بيوتيل غلايسينات (٤, ١٣٣ ملغم، ٠,٨٠ ملليمول). وبعد مرور ١٠ دقائق، تمت إضافة TBTU (٢٢٤,٣ ملغم، ٠,٦٧ ملليمول) وحرك المزيج لمدة ٦٠ ساعة. وتم التأكد من تكوين المركب الوسيط ثيث-بيوتيل إستر من المركب المعنون. M/z: ٦٢٦,٨٨ (H-M). كما تمت إضافة DCM (١٠ مل) وماء (١٥ مل) ومن ثم تم تحميض المزيج إلى pH ٣ باستخدام KHSO₄ (٢ مولار). وغُسل الطور العضوي بالماء (٢ × ١٥ مل). وتم استخلاص الأطوار المائية المجموعة بواسطة DCM (١٠ مل)، وجُفِّف فوق Na₂SO₄، ورُشَّح ورُكِّز. وفيما بعد تم تحريك محلول من الراسب (٥٠٠ ملغم) في DCM (١٠ مل) و TFA (٤ مل) طوال الليل. ثم أزيل المذيب تحت ضغط منخفض وأضيف التولوين وبُخِّرَ ليساعد على إزالة TFA. وتم إجراء تنقية الراسب باستعمال HPLC

تخليق على عمود C8. واستخدم تدرج من ٢٠% إلى ٥٠% من MeCN في ١، ٠. مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كالطور المتحرك. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون (١٦٦,٩ ملغم، ٥٠%). H NMR (DMSO-d₆، ٤٠٠ ميغاهيرتز): ٣,٥١ (d, H٢)، ٤,٣٣ (d, H١)، ٤,٣٤ (s)، ٤,٤٧ (s, H١)، ٤,٣٦ (s, H١)، ٥,١٧ (d, H١)، ٦,٩٦ (d, H٢)، ٧,١٦ (s, H١)، ٧,٢١ (m, H٢)، ٧,٣٥ (d, H٤)، ٧,٥٤ - ٧,٥٩ (m, H٢)، ٧,٨٣ - ٧,٩٠ (brs) | ٧,٩٥ - ٧,٩١ (m, H٢)، ٥٧١,٠٤ (H-M) و ٥٧٢,٨٨ (H+M).

الطريقة ٤٩

١٠. (R ٢) - هيكسيل حلقي [N] {٤- (R٣, R٢)) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } - ٢-
 (٤- فلورو فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل [ثيو] - ٤- أوكسو أزيديدين - ٢- يل) فينو كسي [أسيتيل {غلايسيل) أمينو] حمض الأسيتيك

تمت إضافة TBTU (٠,٠٠٩٢ غم، ٠,٠٢٩ ملليمول) إلى مزيج من ٣- (R)-٤- (R)-١- (٠,٠٣٠ ملليمول) (٤- فلورو فينيل) -٣- [(٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤- { -N} (كربامويل ميثيل) كربامويل ميثوكسي [فينيل { أزيثدين-٢- ون (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٣٠ ملليمول) و -N- ميثيل مورفولين (٠,٠١ مل، ٠,٩٨ ملليمول) في DMF (٢ مل). وتم تحريك المزيج طوال الليل تحت جو من N₂. ثم تمت إضافة المزيد من TBTU (٠,٠٠٩٢ غم، ٠,٠٢٩ ملليمول) إلى المزيج وحُرِّك عند ٣٠ °س لمدة ساعتين. وبعد ذلك تمت إضافة هيدروكلوريد (R٢)- أمينو (هيكسيل حلقي) حمض الأسيتيك (٠,٠٠٦٨ غم، ٠,٠٣٥ ملليمول). وتم تحريك المزيج عند ٣٥ °س لمدة ساعتين وحُرِّك عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيرى على عمود من كروماسيل C8 وتم استعمال تدرُّج من ٥% إلى ١٠٠% MeCN في ٠,١٥ مولار من محلول ثالث فلورو الأسيتيك المُنظَّم كسائل الفصل الاستشرابي. وأخيراً أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على ٠,٠٠٩ غم (٤٧%) من ٦٨٠,٠١ M/z

الطريقة ٥٠

N^2 - بيوتيل N^5 [(بيتريلوكسي) كربونيل] - N^5 - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- أورنيثينات

٥ تم تذويب N^2 - [(بيتريلوكسي) كربونيل] - N^5 - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- أورنيثين (١ غم، ٢,٧٣ ملليمول) في التولوين (٥ مل) وحفظ عليه عند ١٠٠ °س. وتمت إضافة N، N- ثاني ميثيل فورماميد ثاني- ثيث - بيوتيل أسيتال (١,٥ مل، ٦,٢٥ ملليمول) على شكل قطرات. وبعد ٤٠ دقيقة تُرك المزيج ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة وحُفظ عليه هكذا لمدة ثلاث أيام. غُسلت الطبقة العضوية بواسطة محلول $NaHCO_3$ ومحلول ملحي، ثم يُجفف (Na_2SO_4)، ويُرشح وفيما يلي يُزال المذيب تحت ضغط منخفض. وتم الحصول على ١٠ ٠,٦٧ غم (٥٨ %) من المنتج المرغوب.

NMR (٥٠٠ ميغاهيرتز، CD_3COOD) ١,٧١ - ١,٣٥ (H٢١، m)، ١,٧٢ - ١,٨٥ (H٢١، m)، ٣,٠٦ (H١، m)، ٤,٠٥ (H٢، t)، ٥,١١ (H١، dd)، ٧,٢٩ - ٧,٤٠ (H٢، ABq)، (H٥، m)

الطريقة ٥١

١٥ ثيث - بيوتيل N^5 - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- أورنيثينات

تم خلط ثيث - بيوتيل N^2 - [(بيتريلوكسي) كربونيل] - N^5 - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل) -D- أورنيثين (٠,٦٧ غم، ١,٨٣ ملليمول) و Pd على فحم نباتي (٩٥ %، ٠,١١٥ غم) في EtOH (٩٥ %، ٢٠ مل) وتم تحريكه تحت جو من H_2 لمدة ٥ ساعات و ١٥ دقيقة. تم ترشيح المزيج من خلال سيلان ٥٢١ وُبخر المذيب تحت ضغط منخفض ليعطي ٠,٤٥ غم ٢٠ (٨٥ %) من المنتج المرغوب.

NMR (٥٠٠ ميغاهيرتز، CD_3COOD) ١,٧٦ - ١,٤١ (H٢٢، m)، ٣,٠٧ (H٢، t)، ٣,٣٦ - ٣,٣٢ (H١، m)

الطريقة ٥٢

غلايسيل-٣- هيكسيل حلقي-D- ألانين

تم تذويب N- (ثيث- بيوتوكسي كربونيل) غلايسين (٢,٠ غم، ١١,٤ ملليمول) و
DPIEA في كلوريد الميثيلين (٢٥ مل). وتمت إضافة ٤.١ غم، ١٢,٨ ملليمول) وتم تحريك
المزيج لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وفيما بعد تمت إضافة ٣- هيكسيل حلقي-
D- ألانين (٢,١ غم، ١٢,٢ ملليمول) وتم تحريك مزيج التفاعل طوال الليل عند درجة
حرارة الغرفة. نُقل مزيج التفاعل إلى قمع فصل ومن ثم تم استخلاصه بواسطة محلول ماء/
حمض الأسيتيك (١٠٠ مل ١٥% حمض الأسيتيك). ثم تم فصل الطبقة العضوية وُبُخِّرت
تحت ضغط منخفض. وتم تذويب الراسب في حمض الفورميك (٢٠ مل) وحُرِّك المزيج طوال
الليل عند ٤٠ °م. وبعد ذلك تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وغُسِّل الراسب بالماء
(٥٠ مل) ومن ثم تم تحريكه في الأسيتون (٢٥ مل) لساعة من الزمن عند درجة حرارة
الغرفة. وتم ترشيح المادة الصلبة وغُسِّلَت بالأسيتون (٢٠ مل). تم الحصول على ٥٣٠ ملغم
(٢٠%) من المركب المعنون.

1H-NMR (٣٠٠ ميغا هيرتز، CD₃COOD): ٨,٠ - ٩,١ (m, ١H), ٩,٣ (m, ١H), ١,١ - ٣,٩ (m, ٤,١)
١٥ (H٢), ٤,٥٥ - ٤,٦٥ (m, ١H).

الطريقة ٥٣

β,β - ثاني ميثيل -D- فينيل ألانين ثالث فلورو أسيتات

تمت إذابة N- (ثيث- بيوتوكسي كربونيل)-b, b- ثاني ميثيل -D- فينيل ألانين ثيث-
بيوتيل ملح الأمونيوم (٥١,٢ ملغم، ٠,١٤ ملليمول) في DCM (١٥ مل). وأُضيف الماء (١٠
مل) ومن ثم تم تخميض المزيج إلى pH ١ بواسطة HCl (١ مولار). وغُسِّلَت الطبقة العضوية
بالماء (٣ × ١٠ مل) وتم استخلاص الطور المائي بواسطة DCM (٣ × ١٠ مل). تمت إزالة
المذيب تحت ضغط منخفض. وأُذيب الراسب في DCM (٤ مل) و TFA (٢,٥ مل) وتم

تحريك المزيج لمدة ساعتين. ثم تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وجفف الراسب تحت الفراغ طوال الليل. وتم الحصول على المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء (١، ٣٦ ملغم، ٨٥ %). M/z : ١٩٤، ١٨ ($M + 1$).

الطريقة ٥٤

٥. غلايسيل -٣- ميثيل -D- فالين ثالث فلورو أسيتات

إلى محلول درجة حرارته ٣٠ °س من N-(ثيث- بيوتوكسي كربونيل) غلايسين (٠، ٤٥٠ غم، ٢، ٥٦٩ ملليمول) -N- ميثيل مورفولين (١، ٣٠ غم، ١٢، ٨٤ ملليمول) في CH_2Cl_2 (٥٠ مل) تمت إضافة TBTU (٠، ٩٩ غم، ٣، ٠٨ ملليمول). وبعد ١، ٥ ساعة، تمت إضافة D- ثيث- ليوسين (٠، ٣٠٣ غم، ٢، ٣١ ملليمول). وبعد ٣٠ دقيقة، بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). وتم تركيز المزيج وتمت تنقية الراسب ١٠ من خلال HPLC تحضيرى باستعمال سائل فصل استشرابي من ٠ - ٤٠ % من CH_3CN في ٠، ١ مولار من محلول NH_4OAc المنظم. تم جمع الأجزاء النقية وتركيزها. وتمت إضافة CH_2Cl_2 (١٠ مل) و TFA (٣ مل). وتم الحصول على تحول كامل لحمض الأمينو المرافق بعد ٣٠ دقيقة. ثم تم تركيز مزيج التفاعل ليعطي المركب المرغوب (٠، ٣٥٩ غم، ٤٦ %) كمادة صلبة بيضاء اللون. ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$ ، ٤٠٠ ميغاهيرتز]: ٠، ٩٤ (s، H^9)، ٣، ٦٠ - ٣، ٦٧ (m، H^2)، ٤، ١٦ (d، H^1)، ٧، ٩٠ - ٨، ٠٠ (m، H^3)، ٨، ٤٧ (d، H^1). ١٥

الطريقة ٥٥

{-٤- [(R^3, R^2)]-٣-} {-٢- (٤- ثيث- بيوتيل فينيل)-٢- أوكسو إيثيل} ثيو-١- (٤- فلورو فينيل)-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل} فينو كسي {حمض الأسيتيك ٢٠. تم تدوير ثيث- بيوتيل (٤- [(R^3, R^2)]-١- (٤- فلورو فينيل)-٣-} [-٣- نيترو بيريدين-٢- يل] ثاني ثيو-٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل} فينو كسي) أسيتات (٠، ٢٠ غم، ٠، ٣٦ ملليمول) في الأسيتون (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ومن تمت إضافة الماء

(٢,٥ مل) وثالث فينيل فوسفين (٠,٠٩٤ غم، ٠,٣٦ مليمول). تم تحريك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وبعد ذلك تم تركيزه تحت ضغط منخفض ليُعطى الثيول الخام كزيت بني اللون. وقد تم تذويب هذا الثيول الخام مباشرة في CH_2Cl_2 (٨ مل) وتمت إضافة ٢- برومو-١- (٤'-ثي- بيوتيل فينيل) -إيثان-١- ون (٠,١٥ غم، ٠,٧٢ مليمول)، ويتبع ذلك إضافة Et_3N (٠,١٠ مل، ٠,٧٢ مليمول). وتم حرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: EtOAc ٤:١). ويُنتج هذا ٠,٢٦ غم من المزيج ثي- بيوتيل { ٤- (R٣, R٢) - ٣- } { ٢- (٤- ثي- بيوتيل فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل } ثيو- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل [فينوكسي] أسيتات و ١- (٤- ثي- بيوتيل فينيل) - ٢- (٣- نيترو بيريدين-٢- يل) ثيو [إيثانول]. ثم تمت إذابة المزيج في حمض الفورميك (١٠ مل) وحرك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: أستون: حمض الفورميك ٧٠:٣٠:١) ٠,٠٨ غم (٤٣%) من المركب المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون.

¹H-NMR (٢٠٠ ميغاهيرتز): CDCl_3 ، (H٩، s) ١,٣٠، (H١، s) ٤,١٠، (H١، s) ٤,١٥، (H٢، s) ٤,٦٠، (H٢، s) ٤,٨٥، (H١، s) ٧,٠٠ - ٦,٨٠، (H٤، m) ٧,٣٠ - ٧,١٥، (H٢، m) ٧,٧٠ - ٧,٦٠، (H٢، m) ٧,٩٠ - ٧,٨٠.

الطريقة ٥٦

N- (٤- (R٣, R٢) - ٣- } { ٢- (٤- ثي- بيوتيل فينيل) - ٢- هيدروكسي إيثيل } ثيو- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل [فينوكسي] أسيتيل غلايسيل- ٣- هيكسيل حلقي-D- ألانين

إلى مزيج من { ٤- (R٣, R٢) - ٣- } { ٢- (٤- ثي- بيوتيل فينيل) - ٢- أوكسو إيثيل } ثيو- ١- (٤- فلورو فينيل) - ٤- أوكسو أزيديدين-٢- يل [فينوكسي] حمض الأسيتيك

(٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) و NMM (٠,٠١٣ مل، ٠,١١٨) في DMF (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة TBTU (٠,٠١٩ غم، ٠,٠٥٩ مليمول). وبعد ٩٠ دقيقة تمت إضافة غلايسيل-٣-هيكسيل حلقي -D-ألانين (٠,٠٠٩ غم، ٠,٠٣٩ مليمول) وحُرِّك المزيج لمدة ١٨ ساعة قبل أن يتم تبريد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة الماء (١ مل). ثم تم تخفيف المزيج بـ MeOH (١ مل) و NaBH₄ (٠,٠٢٥ غم، ٠,٦٦١ مليمول). وبعد ١٠ دقائق بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم (٢ مل) وأزيلت غالبية الميثانول تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المحلول الباقي بـ HPLC تحضيرى باستخدام تدرُّج من ٢٠-٦٠% من MeCN في ١,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وأعطى تخفيف الأجزاء النقية في حالة التجمد المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠١٠ غم، ٣٦% إنتاجية).

ES- m/z: ٧٣٣, ٢ (١- M)⁻. 1H NMR (DMSO, ٥٠٠ ميغا هيرتز) δ: ٠,٧٠-٠,٩٣ (m, H٢), ١,٣٥-١,٠٠ (m, H١٣), ١,٧١-١,٣٥ (m, H٧), ٢,٨٤-٣,٨٠ (m, H٢), ٤,٢٢-٤,١٢ (m, H١), ٤,٢٢-٤,٢٢ (m, H١), ٤,٢٨-٤,٢٢ (m, H١), ٤,٥٠ (s, H٢), ٤,٧٢-٤,٦٠ (m, H١), ٥,٠٣-٤,٩٨ (m, H١), ٦,٩٤-٧,٠١ (m, H٢), ٧,٣٩-٧,٠٩ (m, H١), ٨,٠٣-٧,٩٤ (m, H١), ٨,٢٧-٨,١٩ (m, H١).

الطريقة ٥٧

{٤- [(R٣, R٢) -٣- { (٢- (٤- إيثوكسي فينيل) -٢- أوكسو إيثيل] ثيو- } -١- (٤- فلورو فينيل) -٤- أوكسو أزيثدين-٢- يل] فينو كسي} حمض الأسيتيك

٢٠ تم تذويب ثيث- بيوتيل (٤- { (R٣, R٢) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- [(٣- نيترو بيريدين -٢- يل) ثاني ثيو] -٤- أوكسو أزيثدين-٢- يل} فينو كسي) أسيتات (٠,٢٥ غم، ٠,٤٥ مليمول) في الأسيتون (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ومن تمت إضافة الماء (٢,٥ مل) وثالث فينيل فوسفين (٠,١٢ غم، ٠,٤٥ مليمول). تم تحريك المزيج عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وبعد ذلك تم تركيزه تحت ضغط منخفض ليعطي الثيول الخام كزيت بني اللون. وقد تم تذويب هذا الثيول الخام مباشرة في CH_2Cl_2 (١٠ مل) وتمت إضافة (٢- برومو-٣'- إيثوكسي- أسيتو فينون (٠,٢٢ غم، ٠.٩٠ مليمول)، ويتبع ذلك إضافة Et_3N (٠,١٣ مل، ٠.٩٠ مليمول). و ثم حرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: EtOAc ٣:١). ويُنْتِج هذا زيت عديم اللون والذي تمت إذابته في حمض الفورميك (١٠ مل) وحرك عند درجة حرارة المحيط لمدة ١٨ ساعة. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: أستون: حمض الفورميك ٦٠:٤٠:١٠) ٠,١٣ غم (٥٧%) من المنتج المرغوب كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب.

١٠. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ٢٠٠ ميغا هيرتز): δ ١,٤ (t, H^3), ٤,٠ - ٤,١ (m, H^5), ٤,٥ (s, H^2), ٤,٨ (d, H^2), ٦,٨ - ٧,٠ (m, H^6), ٧,١ - ٧,٣ (m, H^4), ٧,٩٠ (d, H^2).

الطريقة ٥٨

ثيث- بيوتيل (٤-) { (٤- فلورو فينيل) إمينو [ميثيل { فينو كسي) أسيتات

١٥ تم تذويب ثيث بيوتيل (٤- فورميل فينو كسي) أسيتات (٢١,٦ غم، ٠,٠٩ مول) في تولوين جاف (١٥٠ مل) وتمت إضافة ٤- فلورو أنيلين (٨,٨ مل، ٠,٠٩١ مول). وتم تحريك المزيج عند المُرْجَع في جهاز دين وستارك لمدة ٢٣ ساعة، ثم تم تبريده وتركيزه تحت ضغط منخفض. وأعطت إضافة الهيكسان والتركيز تحت ضغط منخفض ٣٠,٠ غم (إنتاجية كمية) من المركب المعنون كمادة لونها أبيض مائل إلى الصفرة. NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز): δ ١,٥ (s, H^9), ٤,٦ (s, H^2), ٧,٠ - ٧,٢ (m, H^6), ٧,٨ (d, H^2), ٨,٤ (s, H^1).

(S٤)-٣- { (٤- ميثوكسي بيتريل) ثيو [أسيتيل] -٤- فينيل-١، ٣- أوكسا زوليدين-٢- ون

تم تذويب (٤- ميثوكسي- بيتريل كبريتانيل) - حمض الأسيتيك (١،٣ غم، ٦،١ ملليمول) في DCM جاف (٤٠ مل) وُبرّد إلى ٠° م. وتمت إضافة N، N'- ثاني هيكسيل حلقي كربو ثاني إيميد (٦،١ غم، ٦،١ ملليمول). و DMAP (١،٦ غم، ١٢،٩ ملليمول) وحُرّك المزيج عند لمدة ٣٠ دقيقة. كما تمت إضافة (S)-(+)-٤- فينيل-٢- أوكسازوليدينون (١٠٠ غم، ٦،١ ملليمول) وحُرّك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. وبعد ذلك تم ترشيح المزيج، وتركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ٨: ٢ ثم ١: ١). وأعطى هذا ١،٧ غم (٧٧%) من المركب المعنون ١٠ كمادة صلبة بيضاء اللون. NMR (٢٠٠ ميغاهيرتز): ٣،٥٩ - ٣،٤٦ (H٣، m)، ٣،٧٦ - ٣،٧٤ (H٤، m)، ٤،٢٣ - ٤،٢٨ (H١، m)، ٤،٦٨ (H١، t)، ٥،٣٨ - ٥،٤٢ (H٥، m)، ٦،٧٨ (H١، m)، ٧،١٤ (H٢، d)، ٧،٣٢ - ٧،٤٠ (H٥، m).

١٥ ثيث- بيوتيل (٤)- { (R١)-١- (٤- فلورو أنيلينو)-٢- [(٤- ميثوكسي بيتريل) ثيو]-٣- أوكسو-٣- [(S٤)-٢- أوكسو-٤- فينيل-١، ٣- أوكسا زوليدين-٣- يل] برويل } فينو كسي أسيتات

٢٠ تمت TiCl₄ (١ مولار في DCM، ٧،٢ مل، ٧،٢ ملليمول) إلى محلول من رابع أيزو برويل أورثو تيتانات (١٠،٧١ مل، ٢،٤ ملليمول) في DCM (٤٠ مل) عند درجة حرارة وأُبقى عند ٠° م تحت جو حامل. وتم تحريك المزيج لمدة ١٥ دقائق. ثم تمت إضافة (S٤)-٣- { (٤- ميثوكسي بيتريل) ثيو [أسيتيل] -٤- فينيل-١، ٣- أوكسازوليدين-٢- ون (٣،٤ غم، ٩،٦ ملليمول) في DCM جاف (٢٠ مل) وحُرّك المزيج لمدة ٥ دقائق. وفيما يلي أضيف ثيث- بيوتيل (٤)- { (٤- فلورو فينيل) إمينو [ميثيل] فينو كسي أسيتات (٦،٣ غم،

١٩,٠ (مليمول) في DCM جاف (٣٠ مل) وُبُرِّد المزيج إلى -40°C وحُرِّك لمدة ٢٠ دقيقة. كما أُضيف إيثيل ثاني أيزو بروبيل أمين (٣,٣ مل، ١٩,٠ مليمول) وحُرِّك المزيج عند درجة حرارة -40°C لمدة ١٩ ساعة. ثم بُرِّد المزيج إلى -78°C وأُضيف أيزو بروبانول (٥٠ مل) وتمت تدفئة المزيج ببطء إلى درجة حرارة الغرفة طوال الليل كما تمت إضافة H_2O (١٠٠ مل) وحُرِّك المزيج لمدة ٣٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك تم استخلاص المزيج مرتين بواسطة ثاني إيثيل إيثر. غُسلت الطبقات العضوية المجموعة بالماء، وجُفِّفت (MgSO_4) وركُزت تحت ضغط منخفض. ثم تم تدوين المذيب في الميثانول وتشكّل راسب لونه أبيض مائل إلى الصفرة. وأعطى الترشيح والتجفيف ١,٧ غم (٢٦ %) من المركب المعنون كمادة صلبة ذات لون أبيض مائل إلى الصفرة. NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز):

١٠,٥ (s, H٩), ٣,٦٥ (s, H١), ٣,٨ (s, H٣), ٤,١ (m, H١), ٤,٤ - ٤,٦ (m, H٤), ٥,٠ - ٥,٢ (m, H٢), ٥,٤ (m, H١), ٦,٤ - ٦,٦ (m, H٢), ٦,٧ - ٧,٤ (m, H١٥).

الطريقة ٦١

٣- (R)-٤- (R)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- (٤- ميثوكسي بيتريل كبريتانيل) -٤- (٤- (ثيث- بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل) أزيثدين-٢- ون

تمت إذابة ثيث- بيوتيل (٤- (R١)-١- (٤- فلورو أنيلينو) -٢- (٤- ميثوكسي بيتريل ثيو)-٣- أوكسو-٣- (S٤)-٢- أوكسو-٤- فينيل -١, ٣- أوكسا زوليددين-٣- يل [بروبيل {فينوكسي} أسيتات (١,٣ غم، ١,٩ مليمول) في تولوين جاف (١٤٠ مل) وسُخِّن إلى 90°C ؟ تحت جو خامل. وتمت إضافة BSA (١,٤ مل، ٥,٧ مليمول) وتم تحريك المزيج عند درجة حرارة 90°C لمدة ساعة واحدة. وفيما يلي تم تبريد المزيج إلى -45°C وتمت إضافة TBAF (مُجفّف، ٠,١ غم). وبعد مرور ١٨ ساعة من الزمن، تمت إضافة المزيد من BSA (٠,٥ مل، ٢,٠ مليمول) وتم الحفاظ على درجة الحرارة عند -45°C ؟ لساعات أخرى. وبعد التبريد، تم تركيز المزيج تحت ضغط منخفض وتمت تنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: EtOAc - ١:٥). وأعطى هذا ٠,٥٥ غم

(٥٥ %) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. MR (٢٠٠ ميغا هيرتز): ١,٥ (s), (H٩, ٣,٧ - (H٣, s), ٣,٩, (H٣, m), ٤,٥, (H٣, m), ٦,٧, (H٢, d), ٦,٨ - ٧,٠, (H٤, m), ٧,٢ - ٧,٠, (H٦, m).

الطريقة ٦٢

٥ - ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٣ - نيترو بيريدين - ٢ - يل] ثاني ثيو - ٤ - [٤ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين - ٢ - ون

تمت إضافة ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (٤ - ميثوكسي بيزيل كبريتانيل) - ٤ - [٤ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين - ٢ - ون (٠,٦٥ غم، ١,٢٤ ملليمول) في DCM (٥٠ مل) وُبرّد إلى درجة حرارة ٠ °س تحت جو خامل. ومن ثم تمت إضافة كلوريد ٣ - نيترو - ٢ - بيريدين كبريتانيل (٠,٢٨ غم، ١,٤٩ ملليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ٧٥ دقيقة عند ٠ °س. ثم تمت إضافة المزيد من كلوريد ٣ - نيترو - ٢ - بيريدين كبريتانيل (٠,٠٥ غم، ٠,٢٧ ملليمول) وحُرك لمدة ٤٥ دقيقة إضافية عند ٠ °س. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: EtOAc ٤ : ١ وبعد ذلك ٢ : ١) ٠,٦٧ غم (٩٧ %) من المنتج المرغوب كزيت أصفر اللون. NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز): ١,٦ (s), (H٩, ٤,٣, (H١, d), ٤,٥, (H٢, s), ٥,٢ (H١, d), ٦,٨ - ٧,٠, (H٤, m), ٧,١ - ٧,٣, (H٤, m), ٧,٤, (H١, m), ٨,٥ (H١, d), ٨,٩, (H١, d).

الطريقة ٦٣

٢٠ - ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٣ - فلورو بيزيل ميثيل ثيو] - ٤ - [٤ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين - ٢ - ون

تم تذويب ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٣ - نيترو بيريدين - ٢ - يل] ثاني ثيو [٤ - (ثيث - بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين - ٢ - ون

(٠,٦٧ غم، ١,٢ ملليمول) في الأسيتون (٥٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ومن ثم تمت إضافة الماء (١٠ مل) وثالث فينيل فوسفين (٠,٣٠ غم، ١,٢ ملليمول). تم تحريك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة وبعد ذلك تم تركيزه تحت ضغط منخفض ليعطي الثيول الخام كزيت بني اللون. وقد تم تذويب هذا الثيول الخام مباشرة في DCM (٤٠ مل) وتمت إضافة ٢- برومو-٤'-فلورو أسيتو فينون (٠,٢٩ غم، ١,٣ ملليمول)، ويتبع ذلك إضافة Et_3N (٠,٢٠ مل، ١,٤ ملليمول). و تم حرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٠ دقيقة، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسلن: EtOAc : ٤ : ١). ويُنتج هذا ٠,٤٢ غم (٦٥% إجمالي لخطوتين) من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. NMR (٢٠٠ ميغا هيرتز) ١,٤٤ (s, H^9)، ٤,٠٦ (d, H^1 = ٢,٤ هيرتز، H^1)، ٤,١٣ (d, H^2 = ٣,٨ هيرتز، H^2)، ٤,٤٨ (s, H^2)، ٤,٨١ (d, H^1 = ٢,٢ هيرتز، H^1)، ٦,٨٣ - ٦,٩٣ (m, H^4)، ٧,٠٥ - ٧,٢١ (m, H^6)، ٧,٩٠ - ٧,٩٧ (m, H^2).

الطريقة ٦٤

٣- (R)-٤- (R)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- [٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤-
[٤- (كربوكسي ميثوكسي) فينيل] أزيديدين -٢- ون

١٥ تم تذويب ٣- (R)-٤- (R)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- [٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤- [٤- (ثيو- بيوتوكسي كربونيل ميثوكسي) فينيل] أزيديدين -٢- ون (٠,٤٢ غم، ٠,٧٨ ملليمول) في DCM (٣٠ مل) عند درجة حرارة ٠ °س وتمت إضافة TFA (٧,٥ مل) بشكل قطي. و بُرد المزيج ببطء عند درجة حرارة الغرفة على مدى عدة ساعات ومن ثم حرك عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأنتج التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي (EtOAc ، وفيما يلي ٥% من MeOH في EtOAc) ٠,٣٢ غم من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون. NMR (CD_3OD)، ٣,٠٠ ميغا هيرتز: ٤,١ (d, H^1)، ٤,٢ (s, H^2)، ٥,٠ (d, H^1)، ٦,٩ - ٧,٠ (m, H^4)، ٧,١ - ٧,٣ (m, H^6)، ٨,٠ (m, H^2).

الطريقة ٦٥

ثيث- بيوتيل N-[(R٢)-٢-أمينو-٢-فينيل أسيتيل] O- (ثيث- بيوتيل) -L- سيرينات

تمت إذابة ثيث- بيوتيل N-[(R٢)-٢- { (بيتريلوكسي) كربونيل أمينو } -٢- فينيل إيثانويل) O- (ثيث- بيوتيل) -L- سيرينات (الطريقة ١٥ : ٣,٣ غم، ٦,٨ ملليمول) في EtOH (٩٥%، ٣٠ مل) وتمت إضافة كمية مُحفزة من Pd/ C (٥٥%) (٥٥% في الماء) وأُجريت عملية إضافة الهيدروجين عند الضغط الجوي لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح مزيج التفاعل من خلال تراب دياتومي وتم تبخير المذيب ليعطي المركب المعنون (٢.٣٥ غم، ٩٨%). NMR (٥٠٠ ميغاهيرتز، CD₃OD): ١,١ (H٩, s), ١,٤٥ (H٩, s), ٣,٨ - ٣,٤٥ (H٢, m), ٤,٥ (H١, t), ٤,٥٥ (H١, s), ٤,٨٥ (H٢, s), ٧,٣ - ٧,٥ (H٥, m).

الطريقة ٦٦

١- (٤- فلورو فينيل)-٣-(R)- [(٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤-(R)- { -٤- [(٤- فلورو فينيل)-٣-(R)- N- { (٢- (ثيث- بيوتوكسي) -١- (S)- (ثيث- بيوتوكسي) كربونيل) إيثيل] كربامويل { بيتريل) كربامويل ميثوكسي] فينيل } أزيديدين-٢- ون

تم تحريك محلول من ٣-(R)-٤-(R)-١-(٤- فلورو فينيل)-٣- [(٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-٤- [(٤- فلورو فينيل)-٣-(R)- N- (كربوكسي ميثوكسي) فينيل] أزيديدين-٢- ون (٠,٠٩٠ غم، ٠,١٨٦ ملليمول) و ثيث- بيوتيل N-[(R٢)-٢-أمينو-٢-فينيل أسيتيل] O- (ثيث- بيوتيل) -L- سيرينات (الطريقة ٨؛ ٠,٠٩٨ غم، ٠,٢٨٠ ملليمول) و N- ميثيل مورفولين (٠,٠٦٢ مل، ٠,٥٦٣ ملليمول) في DCM (٦ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، حيث تمت إضافة TBTU (٠,٠٩٦ غم، ٠,٢٩٩ ملليمول) بعد ذلك. وبعد مرور ٢٢ ساعة، تمت إضافة الماء (١٥ مل) وتم استخلاص المزيج مرتين بواسطة إيثر (٣ × ١٠ مل). غُسلت الطبقات العضوية المجموعة بمحلول ملحي (١٠ مل)، وجُففت فوق MgSO₄

ورُكِّزَتْ. ثم تمت تنقية الراسب بواسطة الفصل الاستشرابي على جل السيليكا وباستعمال هيبتان: EtOAc (٦: ٤) كسائل الفصل الاستشرابي. وتم الحصول على ٠,٠٥٣ غم (٣٥ %) من المنتج المرغوب كمادة صلبة بيضاء اللون. NMR (٤٠٠ ميغا هيرتز): ٠,٩٠ (s, H٩), ١,٤٥ (s, H٩), ٣,٣٥ (dd, H١), ٣,٦٥ (dd, H١), ٤,١٠ (d, H١), ٤,١٥ (d, H١), ٤,٥٠ (Abq, H٢), ٤,٥٠ - ٤,٥٠ (ABq, H٢), ٤,٦٠ (m, H١), ٤,٨٥ (d, H١), ٥,٥٥ (d, H١), ٦,٤٠ (d, H١), ٦,٩٠ - ٧,٠٠ (m, H٤), ٧,٤٠ - ٧,١٠ (m, H١), ٨,٠٠ - ٧,٩٠ (m, H٣) ; m/z : ٨١٦,٧.

الطريقة ٦٧

۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- (R) - [(۴-فلورو بیترویل) میثیل ٹیو] -۴- (R) - { ۴-
۱۰. N - (?) - (R) - { N - ۲- (ہیدروکسی) - ۱- (S) - (کربوکسی) ایٹیل] کربامول {
بیتریل) کربامویل میٹوکسی [فینیل] ازیٹیدین -۲- ون

الطريقة ٦٨

۱- (۴-فلورو فینیل) -۳- (R) - [(۴-فلورو بیترویل) میٹیل ٹیو] -۴- (R) - { -۴-
N- (R) - { -N } [۲- (ٹیٹ- بیوتوکسی) -۱- (S) - (کربوکسی) ایٹیل] کربلمول }
۱۵ بیتریل) کربامویل میٹوکسی [فینیل] ازیٹیدین-۲- ون

تمت إضافة TFA (٢ مل) إلى محلول من ١- (٤- فلورو فينيل) -٣- (R)- [-(٤- فلورو)-فلورو] - (٤- فلورو بيزويل) ميثيل ثيو]-٤- (R)- {-(N)-[٢- (ثي- بيوتوكسي)]-١- (S)- (ثي- بيوتوكسي كربونيل) إثيل] كربامويل} بيتريل) كربامويل ميثوكسي] فينيل} أزيديدين -٢- ون (٠,٥٥ غم، ٠,٦١ مليمول) في DCM (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ساعتين ونصف تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ٢٠-٦٠ % MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على ١- (٤- فلورو فينيل) -٣- (R)- [-(٤- فلورو بيزويل) ميثيل ثيو]-٤-

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، حيث تمت إضافة TBTU (٠,١٩٣ غم، ٠,٦٠١ ملليمول) بعد ذلك. وبعد مرور ٢٥ ساعة، كان التحول إلى الإستر (m/z : ٥٩٧,٤٣ +M) (١) قد اكتمل وتمت إضافة TFA (٢ مل) إلى المحلول. وبعد ساعة واحدة، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ٢٠-٥٠ % من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المنتج المرغوب (٠,٠٩٣ غم (٤١ %) كمادة صلبة بيضاء. NMR (DMSO، ٥٠٠ ميغا هيرتز): ٣,٦٥ (H١، d)، ٤,٣٥ (H٢، d)، ٤,٤٠ (H٢، ABq)، ٤,٥٠ (H٢، s)، ٥,٢٠ (H١، d)، ٦,٩٥-٧,٠٥ (H٢، m)، ٧,٤٠-٧,١٥ (H٨، m)، ٨,٠٠-٨,١٥ (H٣، m)؛ m/z : ٥٤١,٣ ١٠.

الطريقة ٧٠

١- (٤- فلورو فينيل) -٣- (R) - [(٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤- { -٤- [N] -
N} -٢- (هيدروكسي) -١- (R) - (كربوكسي) إيثيل [كربامويل ميثيل] { كربامويل
ميثوكسي [فينيل] أزيديدين -٢- ون

١٥ تم تحريك محلول من ٣- (R) -٤- (R) -١- (٤- فلورو فينيل) -٣- [(٤- فلورو بيترويل) ميثيل ثيو] -٤- { -٤- [N] - (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي [فينيل] أزيديدين -٢- ون (٠,٠٣٠ غم، ٠,٠٥٦ ملليمول) وهيدروكلوريد D- سيرين ثيوت-بيوتيل إستر (٠,٠١٧ غم، ٠,٠٦٧ ملليمول) و-N ميثيل مورفولين (٠,٠١٩ مل، ٠,١٧٢ ملليمول) في DCM (٤ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، حيث تمت إضافة TBTU (٠,٠٢٣ غم، ٠,٠٧٢ ملليمول) بعد ذلك. وبعد مرور ٢٢ ساعة، كان التحول إلى الإستر (m/z : ٧٤٠,٥٨ +M) (١) قد اكتمل وتمت إضافة TFA (١,٥ مل) إلى المحلول وبعد ساعتين، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ٢٠-٥٠ % من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المنتج

المرغوب (٠,٠٣٥ غم (كمية) كمادة صلبة بيضاء. NMR (CD_3COOD ، ٤٠٠ ميغا هيرتز): ٣,٩٥ (H١، dd)، ٤,١٠ (H١، dd)، ٤,٢٠ - ٤,٣٠ (H١، m)، ٤,٦٥ (H٥، s)، ٤,٧٠ - ٤,٨٠ (H٢، m)، ٥,٠٠ (H١، d)، ٦,٩٥ - ٧,١٠ (H٤، m)، ٧,١٥ - ٧,٤٥ (H٦، m)، ٨,١٠ - ٨,٠٠ (H٢، m)؛ m/z : ٦٢٨,٤.

٥. الطريقة ٧١

١- (٤-فلورو فينيل) -٣-(R) - (٤-فلورو بيترويل) ميثيل ثيو- [٤-(R) - ٤-} - ٤-
[N] - ٢- (فينيل) -١-(R) - (كربوكسي) إيثيل [كربامويل ميثيل] {كربامويل
ميثوكسي} فينيل {أزيتيدين-٢- ون

تم خلط ٣-(R) - ٤-(R) - ١- (٤-فلورو فينيل) -٣- [٤-(فلورو بيترويل) ميثيل ثيو]-
٤- {٤- [N] - (كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي} فينيل {أزيتيدين-٢- ون (٢١)
ملغم، ٠,٠٣٩ مليمول) وهيدروكلوريد ثيو-بيترويل D- فينيل ألانينات HCl (١٢ ملغم،
٠,٠٤٧ مليمول) و N- ميثيل مورفولين (١٢ ملغم، ٠,١٢ مليمول) في DCM (١ مل).
وتمت إضافة TBTU (١٥ ملغم، ٠,٠٤٦ مليمول) بعد ٥ دقائق وتم تحريك المزيج لمدة ٢٠
ساعة. ومن ثم تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتمت تنقية الراسب بواسطة الفصل
الاستشرابي على جل السيليكا مع الهيكسان: EtOAc ١:١ كسائل الفصل الاستشرابي. وتم
تذويب المذيب في حمض الفورميك وحرك لمدة ٢٠ ساعة. وفيما يلي تمت إزالة حمض
الفورميك تحت ضغط منخفض وبعده تمت إضافة التولوين وبخر ليعطي (٢١ ملغم ٦٤%).
 M/z : ٦٨٦,٣ (H-M).

الطريقة ٧٢

٢٠. {٤- [٢ (R٣، R٢) - ١- (٤-فلورو فينيل) -٣- (٢- هيدروكسي - ٢- (٤- ميثيل
ثيو) فينيل] إيثيل} ثيو - ٤- أوكسو أزيتيدين - ٢- يل [فينوكسي] حمض الأسيتيك

تمت إذابة ثيٲ- بيوتيل (٤-) { (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- } [٣- نيترو بيريدين-٢- يل) ثاني ثيو]-٤- أوكسو أزيٲيدين-٢- يل { فينو كسي) أسيتات (٠,٢٥ غم، ٠,٤٥ مل) في أسيتون (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ثم أضيف الماء (٢,٥ مل) وثالث فينيل فوسفين (٠,١٢ غم، ٠,٤٥ مل). وحرك مزيج التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وبعد ذلك تم تركيزه تحت ضغط منخفض ليعطي ثيول خام كزيت بني اللون. ويتم تذويب الثيول الخام مباشرة في CH₂Cl₂ (١٠ مل) وتمت إضافة (٢- برومو-٣- ثيو ميثيل أسيتو فينون (٠,٢٢ غم، ٠,٩٠ مل) ، ويتبع ذلك إضافة Et₃N (٠,١٣ مل، ٠,٩٠ مل). وتم حرك المزيج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بواسطة الفصل الاستشرابي (هيكسان: EtOAc ٤ : ١ ومن ثم ٣ : ١). ويُنتج هذا ٠,٤ غم من مزيج من ثيٲ- بيوتيل { ٤- } [(R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣- أوكسو-٣- (٢-) (ميٲيل ثيو) فينيل]-٢- أوكسو إيٲيل { ثيو)-٤- أوكسو أزيٲيدين-٢- يل] فينو كسي { أسيتات و ١- (٤-) (ميٲيل ثيو) فينيل]-٢- [(٣- نيترو بيريدين-٢- يل) ثيو] إٲانون. ثم تمت إذابة هذا المزيج في HCOOH (١٥ مل) وحرك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة. وأعطى التركيز تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة الفصل الاستشرابي الومضي (هيكسان: أستون: HCOOH ٦٠ : ٤٠ : ١,٠) ٠,١٦ غم (٧٠ %) من المركب المرغوب كمادة صلبة ذات لون أصفر شاحب.

¹H-NMR (CD₃Cl، ٢٠٠ ميغا هيرتز): ؟ ٢,٥ (H٣, s)، ٤,٠ (H١, d)، ٤,١ (H٢, s)، ٤,٦ (H٢, s)، ٤,٨ (H١, d)، ٦,٨-٧,٠ (H٤, m)، ٧,١-٧,٣ (H٦, m)، ٧,٨ (d). (H٢).

٢٠. الطريقة ٧٣

N- { [٤- (R٣, R٢)-١- (٤- فلورو فينيل) -٣-] } [٢- (٤- فلورو فينيل) -٢- أوكسو إيٲيل] ثيو { ٤- أوكسو أزيٲيدين-٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسيل -D- أورنيٲين

تم تحريك مزيج من ٣-(R)-٤-(R)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٤-فلورو بيسترويل)
ميثيل ثيو]-٤- {٤- N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي [فينيل {أزيتيدين-٢-
ون (٠,٠٢٠ غم، ٠,٠٣٧ مليمول) وهيدروكلوريد ثيث-بيوتيل N⁵- (ثيث-بيوتوكسي
كربونيل)-D-أورنيثينات (٠,٠١٢ ملغم، ٠,٠٤٢ مليمول) وN-ميثيل مورفولين
٥ (٠,٠١٢ غم، ٠,١١١ مليمول) في DCM (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة
TBTU (٠,٠١٨ غم، ٠,٠٥٦ مليمول) وتم تحريك المزيج طوال الليل. ومن ثم تمت إضافة
ثالث فلورو حمض الأسيتيك (١,٠ مل) وبعد ٦ ساعات تمت إزالة المذيب تحت ضغط
منخفض. كما تمت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيرى على عمود كروماتسيل C8
وباستعمال تدرج من ٥-١٠٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم
المنظم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم الحصول على
١٠ ٠,٠٢١ غم (٨٧%) من المنتج المرغوب. M/z: ٦٥٥,٢١

الطريقة ٧٤

N {٤- (R², R³)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢-
أوكسو إيثيل] ثيو}-٤- أوكسو أزيتيدين-٢-يل) فينو كسي [أسيتيل {غلايسيل)-
١٥ N⁶, N⁶- ثاني ميثيل-L-لايسين

تمت إذابة ٣-(R)-٤-(R)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣- [٤-فلورو بيسترويل) ميثيل
ثيو]-٤- {٤- N-(كربوكسي ميثيل) كربامويل ميثوكسي [فينيل {أزيتيدين-٢-ون
(٠,٠١٠ غم، ٠,٠١٨ مليمول) وN-ميثيل مورفولين (٠,٠٠٦ مل، ٠,٠٥٥ مليمول) في
DMF (٠,٥ مل). وتمت إضافة TBTU (٠,٠٠٩٩ غم، ٠,٠٣١ مليمول). وتم تحريك
٢٠ المزيج طوال الليل عند درجة حرارة ٣٠-٤٠ °س لمدة ٣٠ دقيقة تحت جو من N₂. كما
تمت إضافة هيدروكلوريد N⁶, N⁶- ثاني ميثيل-L-لايسين (٠,٠٠٤٥ غم، ٠,٠٢١
مليمول) وحرك المزيج عند درجة حرارة تتراوح بين ٣٠-٤٠ °س وذلك لبعض ساعات
ومن ثم عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وبعد ذلك أضيفت بضع قطرات من الماء وفيملا
يلي أزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيرى على عمود

من كروماتيل C8 وتم استعمال تدرُّج من ٥% إلى ١٠٠% من MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المُنظَّم كسائل الفصل الاستشراي. وأخيراً وبعدما أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وتم الحصول على ٠,٠٠٥ غم (٣٩%) من المنتج المرغوب.

٦٩٧,٣١ M/z

٥ الطريقة ٧٥

N [٤- (R٣, R٢)) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } [٢- (٤- فلورو فينيل) - ٢- } أو كسو إيثيل [٣- (٤- أو كسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { غلايسين

تم تحريك مزيج من [٤- (R٣, R٢)) - ١- (٤- فلورو فينيل) - ٣- } [٢- (٤- ميثوكسي فينيل) - ٢- (٤- أو كسو إيثيل [٣- (٤- أو كسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٠١٥٣ غم، ٠,٠٣١ ملليمول)، وهيدروكلوريد ثيث- بيوتيل غلايسيل -D- فالينات (٠,٠٩٩ غم، ٠,٠٣٧ ملليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٠,٠١٠ مل، ٠,٠٩١ ملليمول) في DCM (٢ مل) وحُرِّك عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة TBTU (٠,٠١٦ غم، ٠,٠٥٠ ملليمول). وتم تحريك المزيج لمدة ثلاث ساعات ونصف من الزمن. كما تمت إضافة ثالث فلورو حمض الأسيتيك (٠,٥ مل) وبعد ثلاث ساعات ونصف من أزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الراسب بـ HPLC تحضيرى على عمود من كروماتيل C8 وتم استعمال تدرُّج من ٥% إلى ١٠٠% من MeCN في ٠,١٥ مولار من محلول ثالث فلورو حمض الأسيتيك المُنظَّم كسائل الفصل الاستشراي. وأخيراً أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وتم الحصول على ٠,٠١٥ غم (٧٤%) من المنتج المعنون.

٦٥٢,٢٠ M/z

٢٠ الطريقة ٧٦

[٤- (R٣, R٢)) - ١- (٤- كلورو فينيل) - ٣- } [٢- (٤- كلورو فينيل) - ٢- } أو كسو إيثيل [٣- (٤- أو كسو أزيثدين - ٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك

الطريقة ٧٨

-N- [٤- (R^٣، R^٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢-} -٢-
هيدروكسي إيثيل] ثيو-٤- أو كسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] أسيتيل { -L-
ترييتوفان

٥. تمت إذابة [٤- (R^٣، R^٢)-١-(٤-فلورو فينيل)-٣-} [٢- (٤-فلورو فينيل)-٢-
أو كسو إيثيل] ثيو-٤- أو كسو أزيديدين -٢- يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٠,٠٥٠،
غم، ٠,١٠٣ مليمول) في CH₂Cl₂ (٥ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد ترييتوفان ثي-
بيوتيل إستر (٠,٠٣٧ غم، ٠,١٢ مليمول) و-N- ميثيل مورفولين (٣١ ملغم، ٠,٣١
مليمول). وبعد مرور ١٠ دقائق، تمت أيضاً إضافة TBTU (٤٣ ملغم، ٠,١٣ مليمول)
١٠ وحرك المزيج لمدة ٤ ساعات. ثم تمت تنقية الإستر الخام على جل السيليكا وأزيلت المادة
المُتمزة بواسطة EtOAc/ CH₂Cl₂ (٢٥ / ٧٥). وتم تركيز الأجزاء النقية والتي تحتوي على
الإستر النقي. وتمت إذابة الراسب في CH₂Cl₂ (٥ مل) و TFA (١ مل) وحرك التفاعل لمدة
٤ ساعات. ثم تم تركيز المزيج وأزيلت الآثار الباقية من TFA بشكل ثابت درجة الغليان
بواسطة التبخير المشترك مع التولوين (٥ × ٢ مل). ومن ثم تم تذويب الراسب في ٥ مل من
١٥ MeOH وبوروهيدريد الصوديوم (٠,٠١٦ غم، ٠,٤١٤ مليمول). بُرد التفاعل بصورة
سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول NH₄OAc المنظم (١ مل) بعد ٥ دقائق. ثم تم
تركيز المزيج وتمت تنقيته بواسطة HPLC تحضيرية (تدرج من ٠ - ٥٠% من CH₃CN في
٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظم). وأعطى التجفيف في حالة التجمد للأجزاء
النقية المركب المعنون (٠,٠٤٠ غم، ٥٨%) كمادة صلبة عديمة اللون. M/z: ٦٧٠, ٣ (1-
٢٠ M). ¹H NMR [٤٠٠ ميغاهيرتز، (CD₃)₂SO] ٢,٨٥ - ٢,٩٥ (m, H_٢), ٣,٠٧ -
٣,١٢ (m, H_١), ٣,٢٢ - ٣,٢٧ (m, H_١), ٤,٢٤ - ٤,٢٧ (m, H_١), ٤,٣٤ - ٤,٣٨ (m, H_١),
(m, H_١) ٤,٤١ (s, H_٢), ٤,٧٠ - ٤,٧٦ (m, H_١), ٥,٠١ - ٥,٠٤ (m, H_١),
٦,٨٠ - ٧,٣٥ (m, H_{١٦}), ٧,٥٠ - ٧,٥٣ (m, H_١), ٧,٨٥ - ٧,٩٢ (m, H_١),
١٠,٧٦ (s, H_١).

الطريقة ٧٩

- N₂ - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -] } - ٢ -
- هيدروكسي [ثيو } - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -L - غلوتامين
- تم تذويب [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -] } - ٢ - أوكسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض الأسيتيك (٥٠
- ملغم، ١٠٣، ٠، مليمول)، وهيدروكلوريد ثيث - بيوتيل -L - غلوتامينات (٣٠ ملغم، ١٢٤، ٠، مليمول) و-N - ميثيل مورفولين (٤٠ ملغم، ٣٦٩، ٠، مليمول) في كلوريد الميثيلين (١ مل). وتمت إضافة ٤٠ ملغم، ١٢٥، ٠، مليمول) وتم تحريك المزيج لمدة ٩٠ دقيقة. وفيما بعد تم تبخير المذيب كما ذوب الراسب في حمض الفورميك (١ مل). تم تسخين المذيب إلى
- ١٠ درجة حرارة تتراوح بين ٤٥ - ٥٠ °س لمدة ٤ ساعات. وفيما بعد تم تبخير مزيج التفاعل تحت ضغط منخفض. وثم أضيف التولوين (٥ مل) وبُخِّر. وتم تذويب الراسب في الميثانول (١ مل). ثم أضيف NaBH₄ (٣٠ ملغم، ٧٩٣، ٠، مليمول) وحُرك المزيج لمدة ١٥ دقيقة. وبعد ذلك تمت إضافة حمض الأسيتيك (٥٠ ملغم، ٨٣، ٠، مليمول) وتم تبخير مزيج التفاعل تحت ضغط منخفض. نُفِّذت تنقية الراسب بواسطة HPLC تحضيري باستعمال محلول
- ١٥ أسيتونيتريل / أسيتات الأمونيوم المُنظَّم (٣٥ : ٦٥) كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد تم الحصول على ٤٧ ملغم (٧٤%) من المركب المعنون . ¹H-
- NMR ، ٣٠٠ ميغاهيرتز، DMSO): ١،٧٢ - ٢،١٦ (H٤، m)، ٢،٩٥ - ٢،٨١ (m)، ٤،٢٠ - ٤،٠٨ (H٢، m)، ٤،٣١ - ٤،٢٦ (H١، m)، ٤،٥٠ (H٢، s)، ٤،٦٥ - ٤،٧٨ (H١، m)، ٥،٠٣ - ٥،٠٨ (H١، m)، ٦،٦٨ (H١، s)، ٦،٨٩ - ٧،٤٤ (m)، ٨،٢٩ (H١، d).

الطريقة ٨٠

- N - [٤ - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -] } - ٢ -
- هيدروكسي إيثيل [ثيو } - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] أسيتيل { -D - سيرين
- تم تحريك محلول من N - (R^٣، R^٢) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -] } - ٢ - أوكسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض
- ٢٥ فينيل (٢ - أوكسو إيثيل [ثيو } - ٤ - أوكسو أزيثدين - ٢ - يل) فينو كسي] حمض

الأسيتيك (٠,٠٥٠ غم، ٠,١٠٣ مليمول)، وهيدروكلوريد O-(ثيث- بيوتيل) -D- سيرين ثيث- بيوتيل إستر (٠,٠٣٢ غم، ٠,٠٤٧ مليمول) و N - ميثيل مورفيلين (٠,٠٣٥ مل، ٠,٣١٨ مليمول) في DCM (٤ مل) لمدة ٥ دقائق. ثم تمت إضافة TBTU (٠,٠٤٤ غم، ٠,١٣٧ مليمول). وتم التأكد من تشكّل الإستر بعد مرور ٣ ساعات من الزمن. M/z: ٦٨٣,١. كما تمت إضافة TFA (٢ مل) وحرك المزيج لمدة ٢٢ ساعة. وأزيل المذيب تحت ضغط منخفض. وأذيب الراسب في MeOH (٤ مل) وتمت إضافة NaBH_4 (إجمالي ٠,١٣٠ غم، ٣,٤٤ مليمول) بنسب صغيرة. ومن ثم بُرد التفاعل بصورة سريعة عن طريق إضافة ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم (٣ مل). وأزيل الميثانول تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية المحلول الباقي باستخدام HPLC تحضيرى وباستعمال تدرج من ٢٠-٦٠% MeCN في ٠,١ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم المنظّم كسائل الفصل الاستشرابي. وبعد التجفيف في حالة التجمد، تم الحصول على المنتج المعنون كمادة صلبة بيضاء (٠,٠٢١ غم، ٣٦%). $^1\text{H NMR}$ (٤٠٠ ميغاهيرتز، DMSO): ٢,٨٤ - ٢,٩٦ (H٢، m)، ٣,٤٧ (H١، dd)، ٣,٦٩ (H١، dd)، ٣,٩٧ - ٤,٠٦ (H١، m)، ٤,٢٧ (H٢، m)، ٤,٣٢ (H١، m)، ٤,٥٢ (H٢، ABq)، ٤,٦٨ - ٤,٧٧ (H١، m)، ٥,٠٤ - ٥,٠٩ (H١، m)، ٥,٦٥ (H١، bs)، ٦,٩٩ (H٢، d)، ٧,٠٧ - ٧,٤١ (H١٠، m)، ٧,٨٩ (H١، d). (H١)

وسيُمنّ الأشخاص الذين يمتلكون قدراً عالياً من فن المهنة أنه يمكن تعديل الأمثلة ضمن حقول الاختراع، حيث لا يكون الاختراع محصوراً بتجاسيد خاصة.

الامتصاص

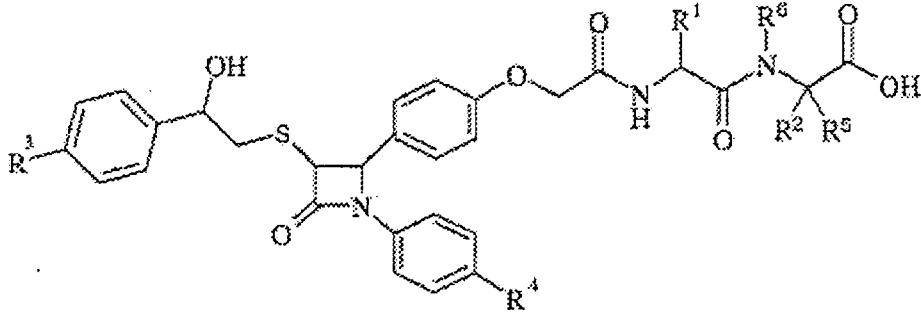
٢٠. تم اختبار امتصاص مركبات الصيغة (I) في نموذج خلايا-٢- كاكو (علم المعدة والأمعاء،

سنة ١٩٨٩، ٩٦، ٧٣٦):

المركب (I)	قيمة كاكو (١٠ - سم / ثالثة)
$-N \{ -٤ - (R٢, R٣) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} - ٢$ $(٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل \{ -٤ - أوكسو$ $أزيتيدين - ٢ - يل \{ فينو كسي \} أسيتيل \{ غلايسيل - D - فالين$	٠,٠٦
$-N \{ -٤ - (R٢, R٣) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} - ٢$ $(٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل \{ -٤ - أوكسو$ $أزيتيدين - ٢ - يل \{ فينو كسي \} أسيتيل \{ غلايسيل - D - تيروسين$	٠,٠٧
$-N \{ -٤ - (R٢, R٣) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} - ٢$ $(٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل \{ -٤ - أوكسو$ $أزيتيدين - ٢ - يل \{ فينو كسي \} أسيتيل \{ غلايسيل - D - لايسين$	٠,٢
$١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (R) - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ -$ $هيدروكسي إيثيل \{ -٤ - (R) - \{ -N \} - ٢ - (فينيل)$ $١ - (R) - (كربوكسي) إيثيل \{ كربامويل ميثيل \} كربامويل$ $ميثوكسي \{ فينيل \} أزيتيدين - ٢ - ون$	٠,٠٩

عناصر الحماية

١ - مركب الصيغة (I):



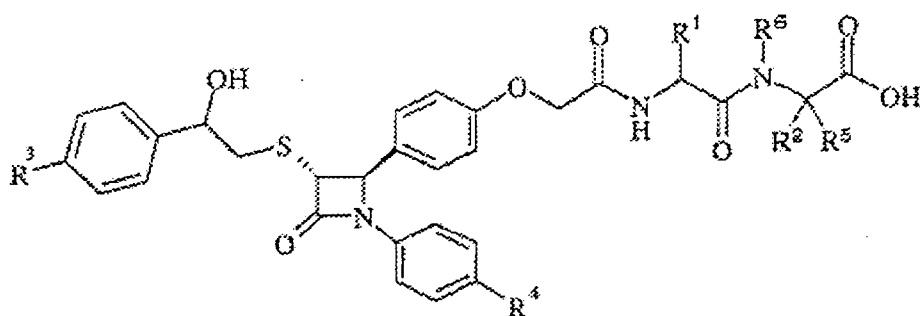
(I)

٣ حيث:

- ٤ R^1 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن
- ٥ يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختيارياً من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو
- ٦ أمينو، أو غواندينو، أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو -N
- ٧ (C_{1-6} ألكيل) أمينو، أو N، -N (C_{1-6} ألكيل) γ أمينو، أو C_6-C_1 ألكيل كربونيل
- ٨ أمينو، أو C_{1-6} ألكيل S(O)؛ حيث أ هي ٠ - ٢، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛
- ٩ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين اختياريين يتم
- ١٠ اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6} ألكوكسي؛
- ١١ R^2 و R^5 هما بشكل مستقل إما هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل متفرع أو خطي، أو
- ١٢ C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً
- ١٣ اختيارياً من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، أو غواندينو، أو سيانو،
- ١٤ أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو أريل C_{1-6} ألكوكسي، أو (
- ١٥ C_4-C_1 γ Si، أو -N (C_{1-6} ألكيل) أمينو، أو N، -N (C_{1-6} ألكيل) γ أمينو، أو
- ١٦ C_{1-6} ألكيل S(O)؛، أو C_{3-6} ألكيل حلقي، أريل أو أريل C_{1-6} ألكيل S(O)؛ حيث أ
- ١٧ هي ٠ - ٢؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين
- ١٨ اختياريين يتم اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6}
- ١٩ ألكوكسي؛

- ٢٠ R^3 هي هيدروجين، أو ألكيل، أو هالو، C_{1-6} ألكوكسي أو C_{1-6} ألكيل -S؛
- ٢١ R^4 هي هيدروجين، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي؛
- ٢٢ R^6 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو أريل C_{1-6} ألكيل؛
- ٢٣ حيث قد تُشكل R^2 و R^5 حلقة من ٢-٧ ذرات كربون وحيث قد تُشكل R^2 و
- ٢٤ R^6 حلقة من ٣-٦ ذرات كربون؛
- ٢٥ أو ملح مقبول صيدلياً، أو تداوب، أو تداوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
- ٢٦ منه؛ بشرط ألا يكون المركب المذكور هو ٣-(R)-٤-(R)-١-(R)- (فينيل)-
- ٢٧ ٣-[٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤-٤-(N)-
- ٢٨ {N-(R)-١-(R)-٢-(هيدروكسي) إيثيل} كربامويل ميثيل
- ٢٩ كربامويل ميثوكسي (فينيل) أزيديدين-٢-ون؛ أو ٣-(R)-٤-(R)-١-(R)-
- ٣٠ (فينيل)-٣-[٢-(٤-فلورو فينيل)-٢-هيدروكسي إيثيل كبريتانيل]-٤-٤-
- ٣١ ٤-[N-(R)-?-N-(S)-١-(R)-٢-(هيدروكسي) إيثيل]
- ٣٢ كربامويل {بيتريل} كربامويل ميثوكسي (فينيل) أزيديدين-٢-ون.

١ ٢ - مركب بالصيغة ٢I:



٢I

- ٣ حيث:
- ٤ R^1 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن
- ٥ يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختيارياً من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو
- ٦ أمينو، أو غواندينو، أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو -N)
- ٧ C_{1-6} ألكيل) أمينو، أو N، -N (C_{1-6} ألكيل) ٢ أمينو، أو C_6-C_1 ألكيل كربونيل

- ٨ أمينو، أو C_{1-6} ألكيل (O)S؛ حيث أ هي ٠ - ٢، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛
- ٩ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين اختياريين يتم
- ١٠ اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6} ألكوكسي؛
- ١١ R^2 و R^3 هما بشكل مستقل إما هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل متفرع أو خطي، أو
- ١٢ C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً
- ١٣ اختياريًا من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، أو غواندينو، أو سيانو،
- ١٤ أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو أريل C_{1-6} ألكوكسي، أو
- ١٥ $(C_1 - C_4)_3 Si$ ، أو (C_{1-6}) ألكيل أمينو، أو N، (C_{1-6}) ألكيل أمينو، أو
- ١٦ C_{1-6} ألكيل (O)S؛ أو C_{3-6} ألكيل حلقي، أريل أو أريل C_{1-6} ألكيل (O)S؛ حيث أ
- ١٧ هي ٠ - ٢؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين
- ١٨ اختياريين يتم اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6}
- ١٩ ألكوكسي؛
- ٢٠ R^3 هي هيدروجين، أو ألكيل، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي أو C_{1-6} ألكيل -S؛
- ٢١ R^4 هي هيدروجين، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي؛
- ٢٢ R^6 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو أريل C_{1-6} ألكيل؛
- ٢٣ حيث قد تُشكّل R^2 و R^3 حلقة من ٢ - ٧ ذرات كربون وحيث قد تُشكّل R^2 و
- ٢٤ R^6 حلقة من ٣ - ٦ ذرات كربون؛
- ٢٥ أو ملح مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
- ٢٦ منه؛ بشرط ألا يكون المركب المذكور هو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (فينيل) -
- ٢٧ ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ - [٤ - (N) -
- ٢٨ { -N - (R) - ١ - (كربوكسي) - ٢ - (هيدروكسي) إيثيل] كربامويل ميثيل }
- ٢٩ كربامويل ميثوكسي (فينيل) أزيديدين - ٢ - ون؛ أو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (
- ٣٠ فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ - {
- ٣١ ٤ - [N - (R) - ? - { -N - (S) - ١ - (كربوكسي) - ٢ - (هيدروكسي) إيثيل]
- ٣٢ كربامويل { بيتريل } كربامويل ميثوكسي [فينيل] أزيديدين - ٢ - ون.

- ١ ٣ - مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو عنصر الحماية ٢، حيث:
- ٢ R^1 هي إما هيدروجين أو فينيل.
- ١ ٤ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^2 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل متفرع أو خطي، أو C_{3-6} ألكيل حلقي أو
- ٣ أريل؛ حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً اختيارياً من واحدة أو أكثر
- ٤ من هيدروكسي، أو أمينو، أو أسيل أمينو، أو C_{1-6} ألكيل (O)S؛ حيث أ هي ٠ -
- ٥ ٢، أو C_{3-6} ألكيل حلقي، أو أريل؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً
- ٦ من هيدروكسي، أو ألكيل أو ألكوكسي أو سيانو.
- ١ ٥ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^3 هي هيدروجين، أو C_{1-2} ألكيل، أو هالو، أو ميثوكسي.
- ١ ٦ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^3 هي هيدروجين، أو ميثيل، أو كلور، أو فلور، أو C_{1-6} ألكيل -S، أو
- ٣ ميثوكسي.
- ١ ٧ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^4 هي هيدروجين، أو هالو.
- ١ ٨ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^4 هي كلور، أو فلور.

- ١ - ٩ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:
- ٢ R^6 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو أريل C_{1-6} ألكيل أو أن R^2 و R^6 تشكّل
- ٣ حلقة من ٣-٦ ذرات كربون.

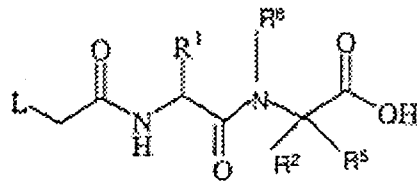
- ١ - ١٠ - مركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث:
- ٢ R^1 هي هيدروجين.
- ٣ R^2 هي C_{1-4} ألكيل متفرع أو خطي يحمل بديلاً اختيارياً من C_{3-6} ألكيل حلقي،
- ٤ أو ألكيل -S- أريل، أو أريل يحمل بديلاً اختيارياً من هيدروكسي، أو سيانو، أو
- ٥ أمينو، أو $N-(C_{1-6})$ ألكيل أمينو، أو $N-(C_{1-6})$ ألكيل، أو أمينو، أو أريل C_{1-6}
- ٦ ألكيل $S(O)$ ؛ حيث أ هي ٠-٢.
- ٧ R^3 و R^4 هما هالو؛
- ٨ R^5 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل؛
- ٩ R^6 هي هيدروجين.

- ١ - ١١ - واحدة أو أكثر من المركبات يتم اختيارها من:
- ٢ $N-[\{ ٤-(R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} - ٢ - (٤ - فلورو$
- ٣ فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو { - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - فينو كسي [
- ٤ أسيتيل { غلايسيل - N^6 - أسيتيل - D - لايسين؛
- ٥ ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - (R) - ٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي
- ٦ إيثيل ثيو] - ٤ - (R) - { - ٤ - N - N} - ٢ - (فينيل) - ١ - (R) - (كربو كسي)
- ٧ إيثيل [كربامويل ميثيل { كربامويل ميثو كسي [فينيل { أزيديدين - ٢ - ون؛
- ٨ $N-[\{ ٤-(R^3, R^2) - ١ - (٤ - فلورو فينيل) - ٣ - \} - ٢ - (٤ - فلورو$
- ٩ فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل] ثيو { - ٤ - أو كسو أزيديدين - ٢ - يل) فينو كسي [
- ١٠ أسيتيل { غلايسيل - D - فالين؛

- ١١ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
١٢ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
١٣ أسيتيل { غلايسيل -D- تيرو سين؛
١٤ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
١٥ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
١٦ أسيتيل { غلايسيل -D- برو لين؛
١٧ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
١٨ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
١٩ أسيتيل { غلايسيل -D- لايسين؛
٢٠ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٢- هيدروكسي-٢-
٢١ (٤- ميثو كسي فينيل) إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
٢٢ أسيتيل { غلايسيل -D- فالين؛
٢٣ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
٢٤ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
٢٥ أسيتيل { غلايسيل -٢- بيوتيل نورليوسين؛
٢٦ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
٢٧ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
٢٨ أسيتيل { غلايسيل -S- ميثيل -L- سيستين؛
٢٩ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- كلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- كلورو
٣٠ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
٣١ أسيتيل { غلايسيل -٣- هيكسيل حلقي -D- ألانين؛
٣٢ -N } -٤-(R^٣، R^٢) -١- (٤- فلورو فينيل)-٣- } -٢-(٤- فلورو
٣٣ فينيل)-٢- هيدروكسي إيثيل] ثيو{-٤- أوكسو أزيثيدين-٢- يل) فينو كسي
٣٤ أسيتيل { غلايسيل -٣- هيكسيل حلقي -D- ألانين؛

- ۳۵ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-فلورو
۳۶ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۳۷ { آسیتیل } غلايسيل - ۴- میثیل لیوسین؛
۳۸ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-فلورو
۳۹ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۴۰ { آسیتیل } -L-ألانیل -D- فالین؛
۴۱ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-هیدروکسی-۲-
۴۲ (میثیل فینیل) ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی] آسیتیل {
۴۳ غلايسيل -D- فالین؛
۴۴ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-کلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-کلورو
۴۵ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۴۶ { آسیتیل } غلايسيل -D- فالین؛
۴۷ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-کلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-کلورو
۴۸ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۴۹ { آسیتیل } غلايسيل - ۳- میثیل -D- فالین؛
۵۰ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-فلورو
۵۱ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۵۲ { آسیتیل } غلايسيل - ۳- (۲-نافیل) -D- ألانین؛
۵۳ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-فلورو
۵۴ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۵۵ { آسیتیل } غلايسيل - ۳- میثیل -D- فالین؛
۵۶ -N } [۴-(R^۳، R^۲)-۱-(۴-فلورو فینیل)-۳- } [۲-(۴-فلورو
۵۷ فینیل)-۲-هیدروکسی ایلیل] ثیو { ۴-اؤکسو آزیتیدین-۲-یل) فینوکسی
۵۸ { آسیتیل } غلايسيل - (R^۳، S^۴، R^۵)-۳، ۴، ۵، ۶- رابع هیدروکسی -D-
۵۹ نورلیوسین؛

٧ مع مركب بالصيغة (III):

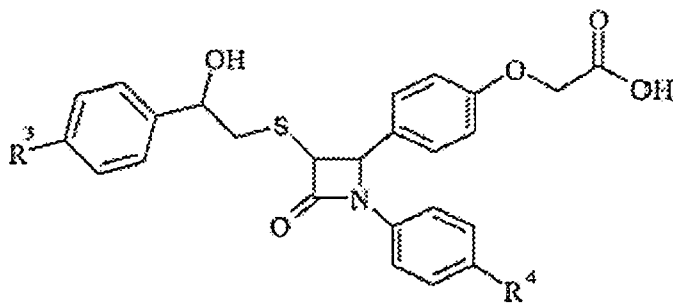


٨

(III)

٩ حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

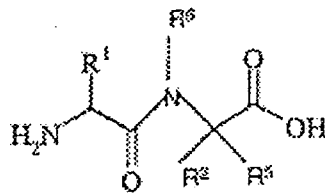
١٠ العملية (٢): مفاعلة حمض بالصيغة (IV):



١١

(IV)

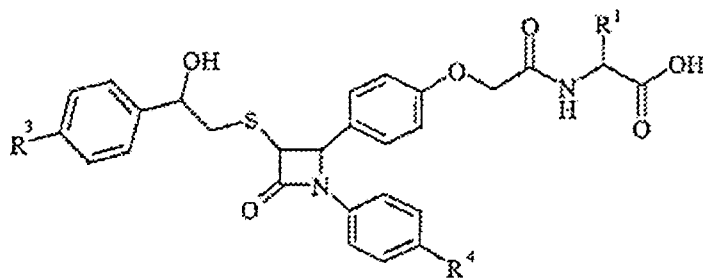
١٢ أو مشتقة مُنشطة منه؛ مع أمين بالصيغة (V):



١٣

(V)

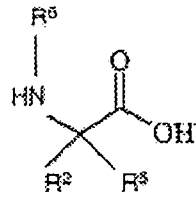
١٤ العملية (٣): مفاعلة حمض بالصيغة (VI):



١٥

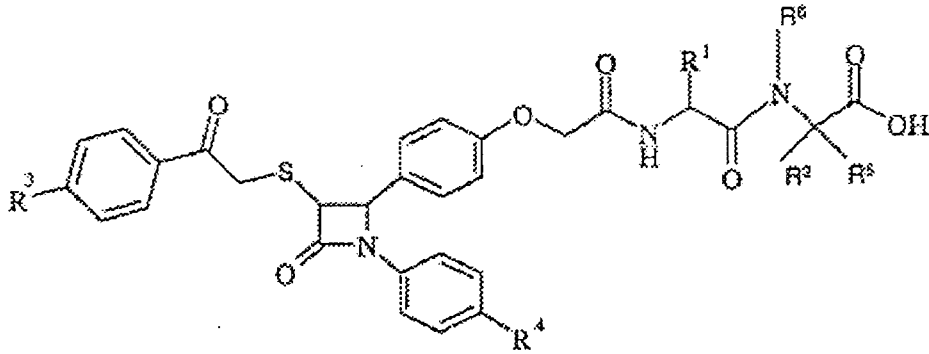
(VI)

١٦ أو مشتقة مُنشطة منه، مع أمين بالصيغة (VII):



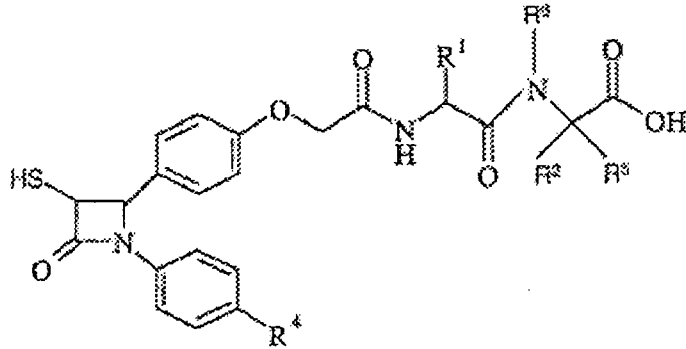
(VII)

١٨ العملية (٤): اختزال مركب بالصيغة (VIII):



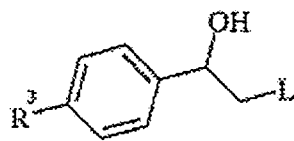
(VIII)

٢٠ العملية (٥): مفاعلة مركب بالصيغة (IX):



(IX)

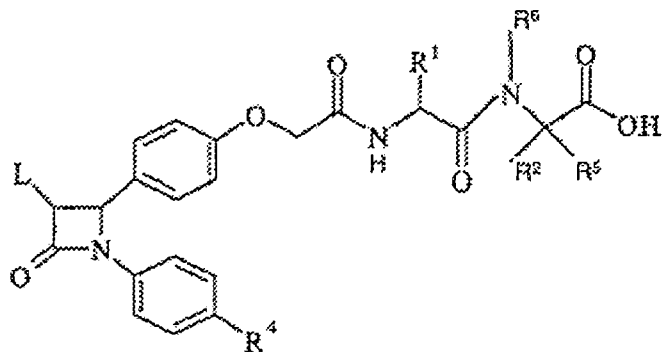
٢٢ مع مركب بالصيغة (X):



(X)

٢٤ حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛

٢٥ العملية (٦): مفاعلة المركب بالصيغة (XI):

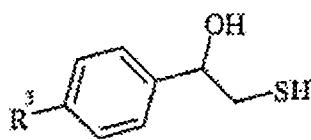


٢٦

(XI)

٢٧ حيث L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى؛ مع مجموعة بالصيغة

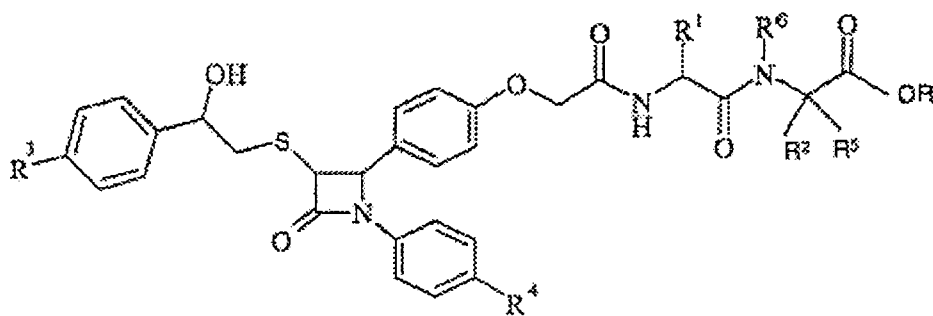
٢٨ (XII):



٢٩

(XII)

٣٠ العملية (٧): إزالة مجموعة الإستر من المركب بالصيغة (XIII):



٣١

(XIII)

٣٢ حيث أن المجموعة C(O)OR هي مجموعة إستر؛

٣٣ وبعد ذلك، وإن كان هناك ضرورة أو إن كان ذلك مرغوباً يمكن أن يتم:

٣٤ تحويل المركب بالصيغة (I) إلى مركب آخر بالصيغة (I)؛

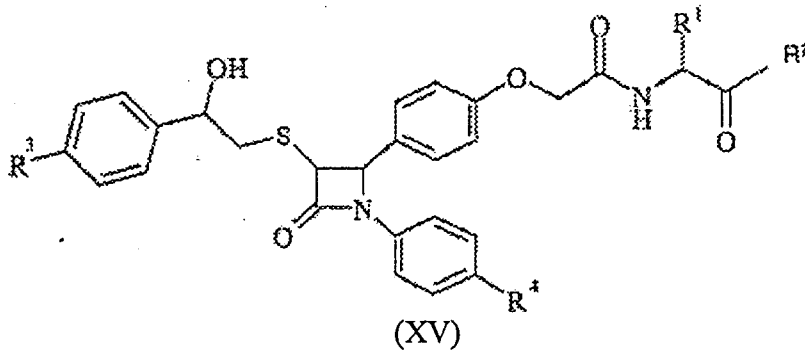
٣٥ إزالة أية مجموعات حامية؛

٣٦ تشكيل ملح مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو

٣٧ عقار أولي؛ أو

- ٣٨ فصل اثنين أو أكثر من المتشاكلات المرآوية.
- ٣٩ L هي مجموعة يمكن استبدالها بمجموعة أخرى، ومن القيم المناسبة لـ L
- ٤٠ هي على سبيل المثال، مجموعة هالوجينو أو كبريتونيلوكسي، على سبيل المثال
- ٤١ مجموعة كلورو، أو برومو، أو ميثان كبريتونيلوكسي أو تولوين-٤-
- ٤٢ كبريتونيلوكسي.
- ٤٣ C(O)OR هي مجموعة إستر، ومن القيم المناسبة لـ C(O)OR هي
- ٤٤ ميثوكسي كربونيل، وإيثوكسي كربونيل، وثيث- بيوتوكسي كربونيل
- ٤٥ وبيتريلوكسي كربونيل.

١ ١٣ - مركب بالصيغة (XV) أو إسترات منه أو أميدات منه قابلة للتحلل بالماء:



- ٢
- ٣ حيث:
- ٤ R¹ هي هيدروجين، أو C₁₋₆ ألكيل، أو C₃₋₆ ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث
- ٥ يمكن أن يحمل C₁₋₆ ألكيل المذكور بديلاً اختيارياً من واحدة أو أكثر من
- ٦ هيدروكسي، أو أمينو، أو غواندينو، أو كربامويل، أو كربوكسي، أو C₁₋₆
- ٧ ألكوكسي، أو N-(C₁₋₆ ألكيل) أمينو، أو N، N-(C₁₋₆ ألكيل) ٢ أمينو، أو
- ٨ C₆-C₁ ألكيل كربونيل أمينو، أو C₁₋₆ ألكيل S(O)؛ حيث أ هي ٠ - ٢، أو C₃₋₆
- ٩ ألكيل حلقي أو أريل؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين
- ١٠ اثنين اختياريين يتم اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C₁₋₆ ألكيل أو C₁₋₆
- ١١ ألكوكسي؛
- ١٢ R² و R³ هما بشكل مستقل إما هيدروجين، أو C₁₋₆ ألكيل متفرع أو خطي، أو

- ١٣ C_{3-6} ألكيل حلقي أو أريل؛ حيث يمكن أن يحمل C_{1-6} ألكيل المذكور بديلاً
- ١٤ اختيارياً من واحدة أو أكثر من هيدروكسي، أو أمينو، أو غواندينو، أو
- ١٥ كربامويل، أو كربوكسي، أو C_{1-6} ألكوكسي، أو أريل C_{1-6} ألكوكسي، أو (
- ١٦ $Si_2(C_4 - C_1)$ ، أو $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ أمينو، أو N ، $N-(C_{1-6} \text{ ألكيل})$ أمينو، أو
- ١٧ C_{1-6} ألكيل $(O)S$ ، أو أريل C_{1-6} ألكيل $(O)S$ ؛ حيث أ هي ٠ - ٢، أو C_{3-6} ألكيل
- ١٨ حلقي، أو أريل؛ وحيث يمكن أن تحمل أي مجموعة أريل بديلاً أو بديلين اثنين
- ١٩ اختياريين يتم اختيارهما من هالو، أو هيدروكسي، أو C_{1-6} ألكيل أو C_{1-6}
- ٢٠ ألكوكسي؛
- ٢١ R^3 هي هيدروجين، أو ألكيل، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي أو C_{1-6} ألكيل $-S$ ؛
- ٢٢ R^4 هي هيدروجين، أو هالو، أو C_{1-6} ألكوكسي؛
- ٢٣ R^6 هي هيدروجين، أو C_{1-6} ألكيل، أو أريل C_{1-6} ألكيل؛
- ٢٤ R^7 هي مجموعة هيدروكسي أو مجموعة C_{1-3} ألكوكسي؛
- ٢٥ حيث قد تُشكّل R^2 و R^3 حلقة من ٢ - ٧ ذرات كربون وحيث قد تُشكّل R^2 و
- ٢٦ R^6 حلقة من ٣ - ٦ ذرات كربون؛
- ٢٧ أو ملح مقبول صيدلياً، أو تذاوب، أو تذاوب من مثل هذا الملح، أو عقار أولي
- ٢٨ منه؛ بشرط ألا يكون المركب المذكور هو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ - (فينيل) -
- ٢٩ ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ - [٤ - (N) -
- ٣٠ { $N-(R)-1-(R)-2-(\text{هيدروكسي إيثيل})$ كربامويل ميثيل }
- ٣١ كربامويل ميثوكسي (فينيل) أزيديدين - ٢ - ون؛ أو ٣ - (R) - ٤ - (R) - ١ -
- ٣٢ (فينيل) - ٣ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ -
- ٣٣ { $N-(R)-1-(R)-2-(\text{هيدروكسي إيثيل})$ - ٢ - (N) - ٤ - [٢ - (٤ - فلورو فينيل) - ٢ - هيدروكسي إيثيل كبريتانيل] - ٤ -
- ٣٤ { إيثيل [كربامويل { بيتريل } كربامويل ميثوكسي] فينيل } أزيديدين - ٢ - ون.