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

[11] رقم النشر :SA 04250088 A
[43] تاريخ النشر: 1426/11/01هـ
الموافـــــق: 2005/12/03م

[12] طلب براءة اختراع

[72] اسم المخترع : دانيل روبيرت كاركاناجو، مايكل باري جرافيستوك، نيل جيمس هاليس، شيلا إريني هوك، توماس بيتر ويبير

[71] مقدم الطلب : استرازينيكا ايه بي
العنوان : الرمز البريدي: اس إي - 151 85 سوديرتالجي، السويد
الجنسية : سويدية

[74] الوكيل :
المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب : 04250088

[22] تاريخ الايداع : 1425/03/06هـ
الموافق : 2004/04/25م

[51] التصنيف الدولي :
Int. CL.: A61K 31/4439

[30] بيانات الأسبقية :
GB 0318608.7 2003/08/08
GB 0227702.8 2002/11/28
PCT/GB/2003/05087 GB 2003/11/24
GB 0304725.5 2003/03/01

[54] اسم الاختراع :مركبات كيميائية

CHEMICAL COMPOUNDS

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانيا، أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي:حيث تكون C على سبيل المثال في الصيغة (I) عبارة عن :حيث يتم اختيار A وB بشكل مستقل من :m تكون ١ أو ٢؛R2b وR6b، R2a وR6a، R3a وR5a يتم اختيارها على سبيل المثال من H وF وOMe وMe ؛R2b' وR6b'، R2a' وR3a''، R6a، وR5a' يتم اختيارها على سبيل المثال من H وOMe وMe ؛R1a يوجد فيها استبدال اختياري على سبيل المثال بمجموعة (C1-10) ألكيل،R1b يتم اختيارها على سبيل المثال من -NR5C(=W)R4،حيث HET-1 تكون على سبيل المثال أيزوكسازوليل و-HET 2 تكون على سبيل المثال ترايازوليل أو تترازوليل. ويتم أيضا وصفطرق لعمل مركبات لها الصيغة (I) وتركيبات تحتوي عليها واستخدامها كعوامل مضادة للبكتريا.

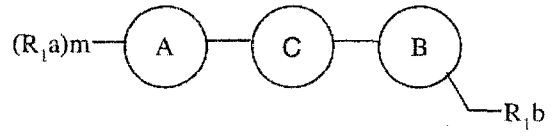
هذا الطلب يتم نشره كما ورد من مقدم الطلب ولم يتم منح براءة اختراع عنه حتى تاريخه
ولا تتحمل المدينة أي مسؤولية بشأن محتوياته

بسم الله الرحمن الرحيم

مركبات كيميائية

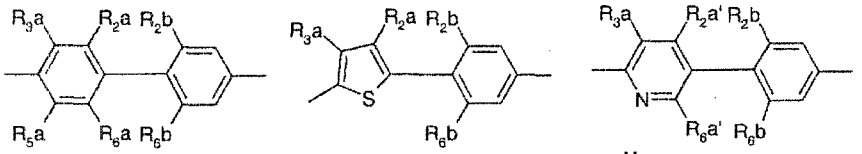
الملخـــــص

يتعلق الاختراع بمركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً، أو إستر منه قابل للتحلـــل بالمـــاء في الكائن الحي:



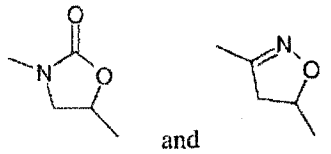
(I)

حيث تكون C على سبيل المثال في الصيغة (I) عبارة عن :



حيث يتم اختيار A وB بشكل مستقل من :

i) ii)



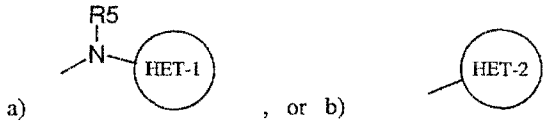
m تكون ١ أو ٢؛

R_2b وR_6b، R_2a وR_6a، R_3a وR_5a يتم اختيارها على سبيل المثال من H وF وOMe وMe ؛

R_2b' وR_6b'، R_2a' وR_6a'، R_3a' وR_5a' يتم اختيارها على سبيل المثال من H وOMe وMe ؛

R_1a يوجد فيها استبدال اختياري على سبيل المثال بمجموعة (C_{1-10}) ألكيل،

R_1b يتم اختيارها على سبيل المثال من $-NR_5C(=W)R_4$،



حيث HET-1 تكون على سبيل المثال أيزوكسازوليل وHET-2 تكون على سبيل المثـــال ترايـــازوليل أو تترازوليل. ويتم أيضاً وصف

طرق لعمل مركبات لها الصيغة (I) وتركيبات تحتوي عليها واستخدامها كعوامل مضادة للبكتريا.

مركبات كيميائية

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات مضادات حيوية، وبالتحديد بمركبات مضادات حيوية تحتوي على حلقات أوكسازوليدينون و/أو أيزوكسازولين بها استبدال. ويتعلق هذا الاختراع أيضاً بعمليات لتحضيرها وبمركبات وسيطة مفيدة في تحضيرها وباستخدامها كعوامل علاجية وبتركيبات صيدلانية تحتوي عليها.

تواصل الجمعية الدولية للميكروبيولوجي إظهار اهتمام خطير بأنه يمكن لتطور مقاومة المضادات الحيوية أن يؤدي إلى سلالات تصبح أمامها العوامل المضادة للبكتريا المتوافرة حالياً غير فعالة. وبشكل عام، يمكن تصنيف البكتريا المسببة للمرض إما إلى بكتريا مسببة للمرض موجبة تجاه صبغة جرام أو سالبة تجاه صبغة جرام. ويتم عادة النظر إلى مركبات المضادات الحيوية التي يكون لها نشاط فعال ضد كل من مسببات الأمراض الموجبة تجاه صبغة جرام والسالبة تجاه صبغة جرام على أن لها نطاق واسع من الفعالية. ويتم النظر إلى مركبات الاختراع الحالي على أنها فعالة ضد كل من مسببات الأمراض الموجبة تجاه صبغة جرام ومسببات أمراض معينة سالبة تجاه صبغة جرام.

وتعتبر مسببات الأمراض الموجبة تجاه صبغة جرام مثل المكورة العنقودية والمكورة المعوية والمكورة السبحية والعصيات الفطرية هامة بالتحديد بسبب تطور سلالات المقاومة التي تكون صعبة في كل من علاجها وفي اجتثاثها من محيط المستشفى بمجرد ظهورها فيه. وتتمثل تلك السلالات في المكورة العنقودية المضادة للميثيسيلين (MRSA) والمكورة

العنقودية السالبة لأنزيم مجلط مقاوم للميثيسيلين (MRCNS) ومكورة الإلتهاب الرئوي السبحية المقاومة للبنسيلين والمكورة المعوية البرازية متعددة المقاومة.

ويتمثل المضاد الحيوي الرئيسي الفعال سريريا لعلاج تلك المسببات المرضية ذات المقاومة الموجبة تجاه صبغة جرام في الفانكوميسين. ويعتبر الفانكوميسين عبارة عن جليكوببتيد، يتم إرتباطه بسميات مختلفة تشتمل على السمية الكلوية. وعلاوة على ذلك، يتم أيضا وبشكل هام جدا ظهور مقاومة بكتيرية مضادة للفانكوميسين والجليكوببتيدات الأخرى. وتزداد تلك المقاومة بمعدل ثابت مما يجعل تلك العوامل قليلة الفعالية في علاج المسببات المرضية الموجبة تجاه صبغه جرام. وحاليا هناك أيضا مقاومة زائدة تظهر تجاه عوامل مثل مركبات β- لاكتام والكينولون والماكروليد المستخدمة في علاج إصابات الجهاز التنفسي العلوي، التي تحدث أيضا بسلالات معينة سالبة تجاه صبغة جرام، تتضمن انفلونزا — H ونزلات — M.

ولقد تم في الفن وصف مركبات معينة مضادة للبكتريا، تحتوي على حلقة أوكسازوليدينون (مثل:

Walter A. Gregory et al in J.Med.Chem. 1990, 33, 2569-2578 and 1989, 32(8), 1673-81;

Chung-Ho Park et al in J.Med.Chem. 1992, 35, 1156-1165).

ويمكن على سبيل المثال نمو مقاومة بكتيرية لعوامل معروفة مضادة للبكتريا بما يلي: (١) نمو مواضع الارتباط الفعالة في البكتريا مما يجعل الحامل الدوائي الفعال سابقا أقل فعالية أو زائدا، و/أو (٢) نمو وسيلة إزالة الفعالية لحامل دوائي معين كيميائيا، و/أو (٣) نمو مسالك التدفق. وبناء عليه، تظل هناك حاجة متزايدة لإيجاد عوامل جديدة مضادة للبكتريا مع المظهر

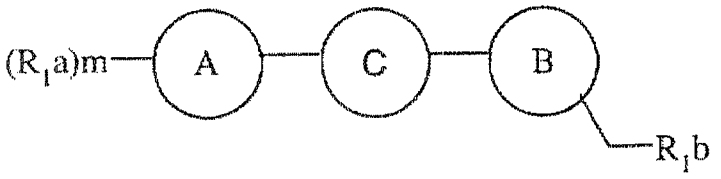
الدوائي المناسب، وخصوصاً بالنسبة للمركبات التي تحتوي على حوامل دوائيـــة جديـــدة وفعالة جداً.

ولقد قمنا باكتشاف نوع من مركبات باي أريل التي تعمل كمضادات حيوية والتي تحتـوي على حلقتين من أوكسازوليدينون و/أو أيزوكسازولين بهما استبدال ولها فعالية مفيدة ضـــد المسببات المرضية الموجبة تجاه صبغة جرام، التي تشتمل على MRSA وMRCNS وخصوصـــاً ضد سلالات مختلفة تُظهر مقاومة للفاكوميسين و/أو اللينـــزوليد وضد سلالات المكـــورة المعدية البرازية المقاومة لكل من مركبات الأمينو جليكوسيد والبيتـــا لاكتـــام المســـتخدمة علاجياً، بل أيضاً مع سلالات شديدة الحساسية، سالبة تجاه صبغة جرام مثل إنفلونـزا - H، والترلات - M، وسلالات المكورات النجمية SPP، والحراشـــف البرعميـــة. وتحتـــوي مركبات الاختراع على مجموعتين قابلتين للعمل كحوامل دوائية. ويمكن بشكل مستقل ربط المجموعتين عند مواضع ربط الحامل الدوائي حيث يمكن للمواضع أن تكـــون متشـــابهة أو مختلفة، أو حيث يمكن شغل المواضع المتشابهة أو المختلفة في وقت واحد أو ليس في وقـــت واحد داخل الكائن الحي أو حيث يمكن للأهمية النسبية لأشكال مختلفة الربـــط بـــالمواضع المتشابهة أو المختلفة أن تختلف بين اثنين من الكائنات الحية المختلفة في الجنس.

ويمكن بشكل بديل أن يتم ربط أحد المجموعات عند موضع ربط الحامل الدوائي في حـــين تؤدي المجموعة الأخرى دوراً مختلفاً في آلية العمل.

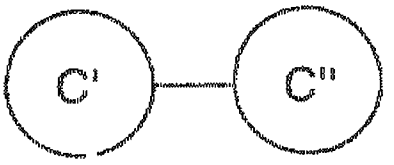
وصف عام للاختراع

وطبقاً لذلك، يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إســـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي.



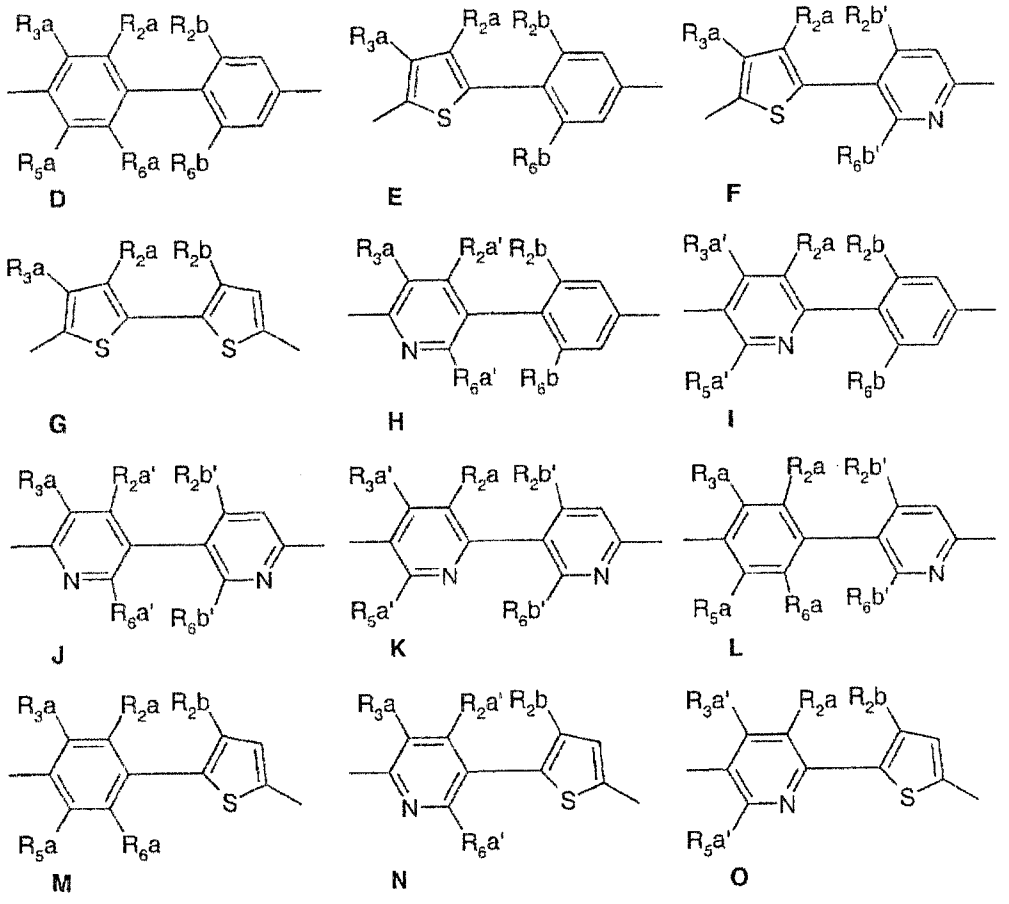
(I)

حيث C في الصيغة (I) تكون مجموعة باي أريل "C'-C



حيث C' و"C يكونان كل على حدة حلقات أريل أو أريل غير متجانس بحيث يتم تمثيـــل

٥ المجموعة C بأي واحدة من المجموعات من D إلى O أدناه:



حيث يتم توصيل المجموعات من D إلى O مع الحلقات A وB في الاتجاه [(A-C')و(C"-B)] المبين:

حيث يتم اختيار A وB كل على حدة من:

i) ii)

and

حيث يتم ربط A مثلما هو مبين في الصيغة (I) عن طريق الموضع – ٣ مع الحلقة C' للمجموعة C ويوجد بها استبدال بشكل مستقل في الموضعين ٤ و٥ مثلما هو مبين في الصيغة (I) بواسطة واحدة أو أكثر من المستبدلات $-(R_1a)m$؛ وحيث يتم ربط B مثلما هو مبين في الصيغة (I) عن طريق الموضع – ٣ مع الحلقة "C للمجموعة C ويوجد بها استبدال بشكل مستقل في الموضع – ٥ مثلما هو مبين في الصيغة (I) بواسطة المستبدل $-CH_2-R_1b$؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما كل على حدة من H وF وCl وOMe وMe وEt وCF_3 وبشكل إضافي من SMe؛

R_2b' وR_6b' يتم اختيارهما كل على حدة من H وOMe وMe وEt وCF_3؛

R_2a وR_6a يتم اختيارهما كل على حدة من H وBr وF وCl وOMe وSMe وMe وEt وCF_3؛

R_2a' وR_6a' يتم اختيارهما كل على حدة من H وOMe وSMe وMe وEt وCF_3؛

R_{3a} وR_{5a} يتم اختيارهما كل على حدة من H و(C_{1-4}) ألكيـــل وBr وF وCL وOH و(C_{1-4}) ألكوكسي و$S(O)_n$ – (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = صفر أو ١ أو ٢) وأمينو و(C_{1-4}) ألكيـــــل كربونيل أمينو ونيترو وســـــيانو وCHO — وCO – (C_{1-4}) ألكيـــل و$CONH_2$– وCONH– (C_{1-4}) ألكيل؛

٥ R_{3a}' وR_{5a}' يتم اختيارهما كل على حدة من H و(C_{1-4}) ألكيـــل وOH و(C_{1-4}) ألكوكســـي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل أمينو ونيترو وســـيانو وCHO — وCO – (C_{1-4}) ألكيل و$CONH_2$– وCONH– (C_{1-4}) ألكيل؛

حيث يتم أخذ واحدة من R_{3a} أو R_{5a} أو R_{3a}' أو R_{5a}' مع المستبدل R_{1a} عند الموضـــع — ٤ للحلقة A ويمكن للحلقتين A وC' تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء؛

١٠ حيث يمكن وجود استبدال اختياري في أي مجموعة (C_{1-4}) ألكيل بواســطة F وOH و(C_{1-4}) ألكوكسي و$S(O)_n$ – (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = صفر أو ١ أو ٢) أو سيانو؛

حيث أنه عندما تكون الحلقة C' عبارة عن حلقة بيريدين (أي، عندما تكـــون المجموعـــة C عبارة عن مجموعة H أو I أو J أو K أو N أو O)، فإنه يمكن أن يتم بشكل اختياري أكسدة نيتروجين الحلقة إلى N — أكسيد؛

١٥ R_{1a} يتم اختيارها على حدة من $R_{1a}1$ إلى $R_{1a}5$ أدناه:

$R_{1a}1$: تكـــون AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a وCY1 وCY2؛

R_1a2: تكون سيانو وكربوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و $-C(=W)NRvRw$ [حيث W تكون O أو S، وRv وRw و يكون كل على حدة H أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن لـــ Rv وRw اللذين يتم أخذهما مع الأميد أو ثيو أميد نيتروجين اللذين يتم إرتباطـــهما بهمـــا تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء مع ذرة غير متجانسة إضافية يتم انتقاؤها بشكل اختياري من N أو O أو $S(O)_n$ بدلا من ذرة الكربون للحلقة المتشكلة بتلك الطريقة، وحيث أنـــه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد في الحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بمجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{3-6}) ســيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و$-COO$ (C_{1-4}) ألكيل و$S(O)_n$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = ١ أو ٢) و$-COOAR1$ و$-CS$ - (C_{1-4}) ألكيل و$C(=S)O$ - (C_{1-4}) ألكيل، [حيث يمكن لأي مستبدل (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل ذاته أن يوجد فيه استبدال بواســطة سيانو أو هيدروكسي أو هالو، بشرط ألا يكون ذلك المستبدل علـــى ذرة قريبـــة لـــذرة نيتروجين حلقة البرازين] وإثنيل و٢ - (C_{1-4}) ألكيل إثنيل و٢ — سيانو إثنيل و٢ — سيانو — ٢ (C_{1-4}) ألكيل) إثنيل و٢ — نيترو ٢ — ((C_{1-4}) ألكيل) إثنيل و٢ — ((C_{1-4}) ألكيـــل أمينو كربونيل) إثنيل و٢ — ((C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل) إثنيل و٢ — (AR1) إثنيـــل و٢ — (AR2) إثنيل و٢ — (AR2a) إثنيل؛

R_1a3: تكون (C_{1-10}) ألكيل {بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر (تشتمل علـــى استبدال ثنائي مضاعف) يتم اختيارها كل على حدة من هيدروكسي و(C_{1-10}) ألكوكســـي و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكســـــي و(C_{1-4}) ألكوكســـي - (C_{1-4}) ألكوكســـي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل وفوســـفوريل [$-O-P(O)(OH)_2$ ومشـــتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منـــــها] وفوســـفيريل [$-O-P(OH)_2$ ومشـــتقات (C_{1-4})

ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وأمينو و/أو بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة يتم اختيارها من كربوكسي وفوسفونات [فوسفونو $-P(O)(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وفوسفينات [$-P(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وسيانو وهالو وترای فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي ((C_{1-4}) ألكيل) أمينو و(C_{1-6}) ألكانويل أمينو — و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أمينو — وN - (C_{1-4}) ألكيل - N - (C_{1-6}) ألكانويل أمينو — و$-C(=W)NRvRw$ [حيث W تكون O أو S، وRv وRw ويكون كل على حدة عبارة عن H أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن لـ Rv وRw اللذين يتم أخذهما مع الأميد أو ثيوأميد نيتروجين اللذين يتم إرتباطهما بهما، تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء مع ذرة غير متجانسة إضافية يتم اختيارها بشكل اختياري من N أو O أو $S(O)_n$ بدلاً من ذرة الكربون للحلقة المتشكلة بتلك الطريفة، وحيث أنه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد في الحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بمجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و-COO (C_{1-4}) ألكيل و$-S(O)_n$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = ١ أو ٢) وCOOAR1 وCS - (C_{1-4}) ألكيل و$-C(=S)O$ (C_{1-4}) ألكيل] و(=NORv) حيث Rv تكون مثلما سبق تحديدها في هذا الطلب من قبل، و(C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_pNH$ و(C_{1-4}) ألكيل $-S(O)_p$ ((C_{1-4}) ألكيل N — وفلورو (C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_pNH$ وفلورو (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_p$ ((C_{1-4}) ألكيل) - N و (C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_q$ وCY1 وCY2 وAR1 وAR2 وAR3 وAR1-O و-AR2-O و-AR3 O- و$AR1-S(O)_q$ و$AR2-S(O)_q$ و$AR3-S(O)_q$ وAR1-NH- وAR2-NH- وAR3-NH-

(p تكون ١ أو ٢ وq تكون صفر أو ١ أو ٢) وأيضا النسخ المعدلة AR2a وAR2b وAR3a وAR3b من AR2 وAR3 التي تحتوي على مجموعات، وبشكل إضافي (C_{1-6}) ألكانويل أوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي وكربوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي وهالو (C_{1-4}) ألكوكسي وداي هالو (C_{1-4}) ألكوكسي وترای هالو (C_{1-4}) ألكوكسي ومورفولينو – إيثوكسي و(N' – ميثيل) ببرازينو – إيثوكسي و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكوكسي وN- ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكوكسي وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي}، حيث يمكن أن يوجد استبدال في أي (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و (C_{1-4}) ألكانويل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل موجودة في أي مستبدل على R_1a3 ذاتها بواسطة مجموعة أو مجموعتين يتم اختيارها من سيانو وهيدروكسي وهالو وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو، بشرط ألا يكون ذلك المستبدل على كربون مجاور للذرة غير المتجانسة إذا وجدت؛

R_1a4: تكون $R^{14}C(O)O$ (C_{1-6}) ألكيل [حيث R^{14} تكون AR1 أو AR2 أو AR2a أو AR2b أو (C_{1-4}) ألكيل أمينو أو (C_{1-10}) ألكيل {به استبدال اختياري مثلما تم تحديد ذلك بالنسبة لـ (R_1a3)} أو R^{14} تكون بشكل بديل عبارة عن بنزيل أوكسي - (C_{1-4}) ألكيل أو نافثيل ميثيل أو (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل ومورفولينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و(N' – ميثيل) ببرازينو – إيثوكسي

(C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أمينو (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل سلفونيل (C_{1-4}) أو N – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

٥ R_1a5: تكون F وCL وهيدروكسي ومركابتو و(C_{1-4}) ألكيل – S(O)p (P = صفر أو ١ أو ٢) وOSO_2– (C_{1-4}) ألكيل و$NR_{12}R_{13}$– وO– (C_{1-4}) ألكانويل وOR_1a3–؛

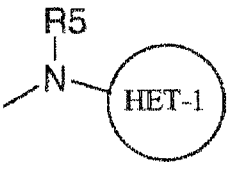
m تكون صفر أو ١ أو ٢؛

حيث يمكن للمستبدلين R_1a عند كل من الموضع – ٤ أو الموضع – ٥ للحلقة A، واللذين يتم أخذهما معا أن يشكلان حلقة سبيرو من ٥ إلى ٧ أعضاء؛

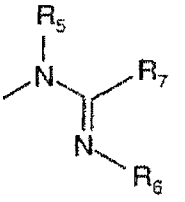
١٠ حيث يمكن للمستبدلين R_1a عند كل من الموضعين ٤ و٥ للحلقة A ، واللذين يتم أخذهما معا أن يشكلان حلقة مندمجة من ٥ إلى ٧ أعضاء؛

بشرط أنه إذا كانت (R_1a) عبارة عن مجموعة استبدال R_1a أحادية عند الموضع – ٥ للحلقة A، فعندئذ R_1a لا تكون CH_2X– حيث يتم اختيار X من R_1b؛

R_1b يتم اختيارها بشكل مستقل من هيدروكسي أو OSi– (تراى (C_{1-6}) ألكيل) (حيث ١٥ يتم اختيار المجموعات الثلاثة لـ (C_{1-6}) ألكيل كل على حدة من كل مجموعات (C_{1-6}) ألكيل المتاحة أو NR_5-C(=W)R_4– أو $OC(=O)R_4$–.

a) 

, b)

and c) 

حيث W تكون O أو S؛

بشرط أنه إذا كانت المجموعة C عبارة عن مجموعة H أو مجموعة I وإذا كان أحد المستبدلين R_{2b} وR_{6b} عبارة عن H والآخر عبارة عن F وإذا كانت كل المستبدلات R_{2a} وR_{6a} و$R_{2a'}$ و$R_{6a'}$ وR_{3a} وR_{5a} و$R_{3a'}$ و$R_{5a'}$ عبارة عن H عند كل تواجد، فإن R_{1b} عندئذ لا تكون $-NHC(=O)Me$؛

R_4 يتم اختيارها من هيدروجين أو أمينو أو (C_{1-8}) ألكيل أو NHR_{12} أو $-N(R_{12})(R_{13})$ أو $-OR_{12}$ أو SR_{12}، أو (C_{2-4}) ألكنيل أو (C_{1-8}) ألكيل أريل أو أحادي وثنائي وثلاثي وبر – هالو (C_{1-8}) ألكيل أو $(CH_2)_P$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل و$(CH_2)_P$ (C_{3-6}) سيكلو ألكنيل، حيث P تكون صفر أو ١ أو ٢، وبشكل إضافي (C_{2-6}) ألكيل (به استبدال بمجموعات استبدال ١ أو ٢ أو ٣ يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وكلورو وبرومو وفلورو وميثوكسي وميثيل ثيو وأزيدو وسيانو) وميثيل (به استبدال بمجموعات استبدال ١ أو ٢ أو ٣ يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وكلورو وبرومو وفلورو وميثوكسي وميثيل ثيو وهيدروكسي وبتريل أوكسي وإيثنيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل وأزيدو وسيانو)؛

R^5 يتم اختيارها من هيدروجين و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل وفينيل أوكسي كربونيل وتيرت بيوتوكسي كربونيل وفلوروينيل أوكسي كربونيل وبتريل أوكسي كربونيل و(C_{1-6}) ألكيل (به استبدال اختياري بسيانو أو (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل) وCO_2R_8 و$-C(=O)R_8$

و$-C(=O)SR_8$ و$-C(=S)R_8$ و$P(O)(OR_9)(OR_{10})$ و$-SO_2R_{11}$، حيث R_8 وR_9 وR_{10} وR_{11} تكون مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد؛

HET-1 يتم اختيارها من HET-1A وHET-1B حيث:

HET-1A تكون حلقة أريل غير متجانسة من ٥ أعضاء متصلة بذرة C، تحتوي على من ٢ إلى ٤ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من N وO وS؛ ويوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على ذرة C بمجموعة أوكسو أو ثيوكسو، و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بواسطة مجموعة أو مجموعتين استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-1B تكون حلقة أريل غير متجانسة من ٦ أعضاء متصلة بذرة C، تحتوي على ٢ أو ٣ ذرات نيتروجين غير متجانسة، ويوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على ذرة C بمجموعة أوكسو أو ثيوكسو؛ و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاثة مجموعات استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-2 يتم اختيارها من HET-2A وHET-2B حيث:

HET-2A تكون حلقة من ٥ أعضاء غير مشبعة كليا أو جزئيا ومتصلة بذرة N، تحتوي إما (١) على من ١ إلى ٣ ذرات نيتروجين غير متجانسة أخرى أو (٢) على ذرة غير متجانسة أخرى يتم اختيارها من O وS مع ذرة نيتروجين أخرى اختيارية، ويوجد استبدال اختياري في هذه الحلقة على ذرة C، بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة بواسطة مجموعة أوكسو أو ثيوكسو، و/أو يوجد استبدال اختياري في هذه الحلقة على أي ذرة C متاحة، بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة مجموعة استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة، بخلاف ذرة N المجاورة لذرة N الرابطة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-2B تكون حلقة داي – هيدرو – أريل غير متجانس مكونة من ٦ أعضاء ومتصلة بذرة N، تحتوي على حوالي ثلاثة ذرات نيتروجين غير متجانسة في الإجمالي (تشتمل على الذرة غير المتجانسة الرابطة)، ويوجد في هذه الحلقة استبدال على ذرة C مناسبة بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة أوكسو أو ثيوكسو و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة مجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها بشكل مستقل من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة، بخلاف ذرة N المجاورة لذرة N الرابطة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

RT يتم اختيارها من مستبدل من المجموعة:

(RTaL) هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو وأزيدو وسيانو ونيترو وإضافيا (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل؛ أو

(RTa2) (C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو و(C_{2-4}) ألكنيل أمينو؛ أو RT يتم اختيارها من المجموعة:

(RTb1) مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من هيدروكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وسيانو وأزيدو؛ أو

(RTb2) مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من (C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل؛ أو RT يتم اختيارها من المجموعة:

(RTc) حلقة أحادية من ٤ – أعضاء مشبعة بالكامل، تحتوي على ذرة أو ذرتين غير متجانستين يتم اختيارها بشكل مستقل من O و N و S (مؤكسدة بشكل اختياري) ومتصلة عن طريق نيتروجين الحلقة أو ذرة كربون؛ وحيث أنه عند كل تواجد لمستبدل RT يحتوي على شق ألكيل أو ألكنيل أو ألكينيل أو سيكلو ألكيل أو سيكلو ألكنيل في (RTa1) أو (RTa2) أو (RTb1) أو (RTb2) أو (RTc)، فإنه يوجد استبدال اختياري في كل شق على ذرة

الكربون المتاحة بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين أو ثلاثة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL وBr وOH وCN؛

R_6 تكون سيانو أو $-COR_{12}$ أو $-COOR_{12}$ أو $-CONHR_{12}$ أو $-CON(R_{12})(R_{13})$ أو $-SO_2R_{12}$ أو $-SO_2NHR_{12}$ أو $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ أو NO_2، حيث R_{12} وR_{13} يكونان مثلما تم تحديدهم في هذا الطلب فيما بعد،

R_7 تكون هيدروجين أو أمينو أو (C_{1-8}) ألكيل أو $-NHR_{12}$ أو $-N(R_{12})(R_{13})$ أو $-OR_{12}$ أو $-SR_{12}$ أو (C_{2-4}) ألكنيل أو (C_{1-8}) ألكيل أريل أو مونو وداي وترای وبر – هالو (C_{1-8}) ألكيل أو $(CH_2)_p$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل أو $(CH_2)_p$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل، حيث P تكون صفر أو ١ أو ٢؛

R_8 تكون هيدروجين أو (C_{3-6}) سيكلو ألكيل أو فينيل أو بنزيل أو (C_{1-5}) ألكانويل أو (C_{1-6}) ألكيل (به استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من (C_{1-5}) ألكوكسي كربونيل أو هيدروكسي أو سيانو أو بحوالي ٣ ذرات هالوجين و$-NR_{15}R_{16}$ (حيث R_{15} وR_{16} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفينيل (به استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من هالوجين و(C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكيل به استبدال بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) و(C_{1-4}) ألكيل (به استبدال اختياري بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) وبأي مجموعة $N(R_{15})(R_{16})$، ويمكن بشكل إضافي أخذ R_{15}

وR_{16} مع ذرة النيتروجين التي يتم ارتباطهما بها لتشكيل حلقة بـــيروليدينيل أو ببريدينيل أو مورفولينيل)؛

R_9 وR_{10} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين و(C_{1-4}) ألكيل؛

R_{11} تكون (C_{1-4}) ألكيل أو فينيل؛

R_{12} وR_{13} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفينيل (به اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من هالوجين و(C_{1-4}) ألكيـــل و(C_{1-4}) ألكيل به استبدال بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكـــثر) و(C_{1-4}) ألكيل (به استبدال اختياري بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) أو بأي مجموعة $N(R_{12})(R_{13})$، ويمكن إضافيا أخذ R_{12} وR_{13} مـــع ذرة النيتروجين التي يتم ارتباطهما بها لتشكيل حلقة بـــيروليدينيل أو بـــبريدينيل أو مورفولينيل، ويمكن أن يوجد بتلك الحلقة استبدال اختياري بمجموعة مختارة من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل وCOO- (C_{1-4}) ألكيـل و$S(O)_n$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n= ١ أو ٢) وCOOAR1- وCS- (C_{1-4}) ألكيل وC(=S)O- (C_{1-4}) ألكيل؛

AR1 تكون فينيل به استبدال اختياري أو نافثيل به استبدال اختياري؛

AR2 تكون حلقة أريل غير متجانس أحادية تحتوي على ٥ – أو ٦ – أعضاء وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة عدم تشبع) وبها استبدال اختياري، تحتـــوي على حوالي ٤ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل مـــن O وN وS

(ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S) ويتم ربطها عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية؛

AR2a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR2 (أي، تحتجز نظم AR2 بعض من درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع) متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية؛

AR2b تكون نسخة مهدرجة بالكامل من AR2 (أي، لا يكون لنظم AR2 عدم تشبع) متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة؛

AR3 تكون حلقة أريل غير متجانس ثنائية، تحتوي على ٨- أو ٩ – أو ١٠- أعضاء بها استبدال اختياري وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة من عدم التشبع) تحتوي على حوالي أربعة ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من O وN وS (ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S)، ومتصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR3a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR3 (أي، تحتجز نظم AR3 بها بعض درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم

يتم بذلك جعل الحلقة رباعية في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR3b تكون نسخة مهدرجة بالكامل من AR3 (أي، لا يكون لنظم AR3 عدم تشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة، في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR4 تكون حلقة أريل غير متجانس ثلاثية، تحتوي على ١٣- أو ٤ – عضو، بها استبدال اختياري وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة من عدم التشبع)، تحتوي على حوالي أربعة ذرات غير متجانسة بها استبدال اختياري من O وN وS (ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S)، ومتصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة في أي من الحلقات التي تحتوي على النظم ثلاثية الحلقة؛

AR4a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR4 (أي، تحتجز نظم AR4 بها بعض درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية، في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثلاثي الحلقة؛

CY1 تكون حلقة سيكلوبيوتيل أو سيكلو بنتيل أو سيكلوهكسيل بها استبدال اختياري؛

CY2 تكون حلقة سيكلوبنتينيل أو سيكلو هكسينيل بها استبدال اختياري؛

حيث تكون مجموعات الاستبدال الاختيارية على AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a وCY1 وCY2 (على ذرة كربون متاحة) حتى ثلاثة مستبدلات بشكل مستقل يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل [به استبدال اختياري بمستبدلات مختارة بشكل مستقل من هيدروكسي وترای فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q (q تكون صفر أو ١ أو ٢)، و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل وسيانو ونيترو و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو وCONRvRw- أو NRvRw-} وترای فلورو ميثيل وهيدروكسي وهالو ونيترو وسيانو وثيول و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكانويل أوكسي وداي ميثيل أمينو ميثيلين أمينو كربونيل وداي (N - (C_{1-4}) ألكيل) أمينو ميثيل إمينو وكربوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{1-4}) ألكيل SO_2 أمينو و(C_{2-4}) ألكنيل [به استبدال اختياري بكربوكسي أو (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل} و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو وأوكسو (O =) وثيوكسو (S =) و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو {يوجد في مجموعة (C_{1-4}) ألكانويل استبدال اختياري بهيدروكسي} و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q- (q تكون صفر أو ١ أو ٢) {يوجد في مجموعة (C_{1-4}) ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من سيانو وهيدروكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي} وCONRvRw- أو NRvRw- [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل، وRw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل]، وتكون مجموعات الاستبدال الاختيارية الأخرى على AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b

وAR4 وAR4a وCY1 وCY2 (على ذرة كربون متاحة) وأيضا على مجموعات ألكيل (ما لم يتم بيان ذلك بطريقة أخرى) حتى ثلاثة مستبدلات يتم اختيارها بشكل مستقل من تراى فلورو ميثوكسي وبتزويل أمينو وبتزويل وفينيل {به استبدال اختياري بحوالي ثلاثة مستبدلات يتم اختيارها بشكل مستقل من هللو أو (C_{1-4}) ألكوكسي أو سيانو} وفيوران وبيرول وبيرازول وإيميدازول وترايازول وبيريميدين وبيريدازين وبيريدين وأيزوكسازول وأوكسازول وأيزوثيازول وثيازول وثيوفين وهيدروكسي إيمينو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي إيمينو (C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكان سلفون أميدو و$-SO_2NRvRw$ [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل؛

Rw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل]؛ و

تكون المستبدلات الاختيارية على AR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a (على ذرة نيتروجين متاحة، حيث لا يؤدي هذا الاستبدال إلى مجموعة من أربعة) مجموعات (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل {حيث يوجد استبدال اختياري في مجموعات الـ (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل بمستبدلات (مستبدل واحد بشكل مفضل) يتم اختيارها بشكل مستقل من سيانو وهيدروكسي ونيترو وتراى فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكيل $-S(O)q$ (q تكون صفر أو ١ أو ٢) و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو و$-CONRvRw$ أو $-NRvRw$ [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل، وRw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل] }

و(C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أو أوكسو (لتشكيل N- أكسيد).

وفي هذه المواصفات، تكون HET-1A وHET-1B عبارة عن نظم حلقية غير مشبعة بالكامل.

وفي هذه المواصفات، يمكن لـ HET-2A أن تكون حلقة غير متجانسة، غير مشبعة جزئيا، بشرط أن يكون هناك بعضا من درجة عدم التشبع في الحلقة.

وتتمثل حلقات الأريل غير المتجانس المكونة من ٥ - أعضاء والتي تحتوي على عدد من الذرات غير المتجانسة يتراوح من ٢ إلى ٤ والتي يتم اختيارها بشكل مستقل من O وN وS (مع عدم وجود روابط O-O أو O-S أو S-S) في بيرازول وإيميدازول و١، ٢، ٣ – ترايازول و١، ٢، ٤ – ترايازول وأوكسازول وأيزوكسازول وثيازول و١، ٢، ٣ – أوكسادايازول و١، ٢، ٤ – أوكسادايازول و١، ٢، ٥ – أوكسادايازول و١، ٣، ٤ – أوكساديازول وأيزوثيازول و١، ٢، ٥ – ثيا دايازول و١، ٢، ٤ – ثيا دايازول و١، ٢، ٣ – ثيادايازول.

وتتمثل نظم الأريل غير المتجانس الحلقية المكونة من ٦ – أعضاء والتي تحتوي على حوالي ثلاثة ذرات نيتروجين غير متجانسة في بيريميدين وبيريدازين وبيرازين و١، ٢، ٣ – ترايازين و١، ٢، ٤ – ترايازين و١، ٣، ٥ – ترايازين.

وتشتمل أمثلة الحلقات غير المتجانسة المكونة من ٥ – أعضاء متصلة عند ذرة – N، وغير المشبعة كليا أو جزئيا والتي تحتوي إما (١) على من ١ إلى ٣ ذرات نيتروجين غير متجانسة أو (٢) ذرة غير متجانسة أخرى يتم اختيارها من O وS مع ذرة نيتروجين غير متجانسة

اختيارية أخرى على سبيل المثال على بيرازول وإيميدازول و١، ٢، ٣ – ترايازول (وبشكل مفضل ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل) و١، ٢، ٤ – ترايازول (وبشكل مفضل ١، ٢، ٤ – ترايازول – ١ – يل) وتترازول (وبشكل مفضل تترازول – ٢ – يل) وفيورازان.

وتشتمل أمثلة لحلقات داي – هيدرو – أريل غير متجانس مكونة من ٦ – أعضاء متصلة عند ذرة – N والتي تحتوي على حوالي ثلاثة ذرات نيتروجين غير متجانسة في الإجمالي (بما في ذلك الذرة غير المتجانسة الرابطة) على نسخ داي – هيدرو لبيريميدين وبيريدازين وبيرازين و١، ٢، ٣ – ترايازين و١، ٢، ٤ – ترايازين و١، ٣، ٥ – تريازين وبيريدين.

وتتمثل نماذج محددة لمستبدلات ألكيل بها استبدال بهالوجين في HET-1 وHET-2، في مونو فلورو ميثيل وداي فلورو ميثيل وكلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وترای فلورو ميثيل.

ويتمثل نموذج محدد لـ R_8 كمجموعة ألكيل بها استبدال بهالوجين في ترای فلورو ميثيل.

ويشتمل تعبير "ألكيل" في هذه المواصفات على تركيبات ذات سلسلة مستقيمة ومتفرعة. وتشمل مجموعة (C_{1-4}) ألكيل على سبيل المثال على بروبيل وأيزو بروبيل. ومع ذلك، تكون الإشارات إلى مجموعات ألكيل فردية مثل "بروبيل" خاصة بنسخة السلسلة المستقيمة فقط وتكون الإشارات إلى مجموعات ألكيل ذات سلسلة متفرعة فردية مثل "أيزوبروبيل" خاصة بنسخة السلسلة المتفرعة فقط. وينطبق تقليد مماثل على شقوق أخرى، مثل هالو (C_{1-4}) ألكيل تشتمل على ١ – برومو إيثيل و٢ – برومو إيثيل.

وفي هذه المواصفات، يشتمل التعبيران "ألكنيل" و"سيكلو ألكنيل" على كل الأيزومرات الموضعية والهندسية.

وفي هذه المواصفات، يكون تعبير "أريل" عبارة عن مجموعة حلقية كربونية عطرية، وبالتحديد فينيل، و١ – و٢ – نافثيل.

وفي هذه المواصفات، ينبغي إدراك أن الحلقة يتم توصيلها عن طريق أحد ذرات الكربون الموجودة في رابطة مزدوجة C =C عندما يشار أنه يمكن توصيل الحلقة عن طريق ذرة الكربون Sp^2.

ولتجنب الشك، فإن الإشارة إلى ذرة الكربون في HET1 وHET2 التي يوجد فيها استبدال بواسطة مجموعة أوكسو أو ثيو كسو تعني إحلال C=O أو C=S على التوالي محل CH2.

وتتم في هذه المواصفات استخدام تعبيرات تركيبة لتصف مجموعات تتضمن أكثر من وظيفية واحدة مثل (C_{1-4}) ألكوكسي – (C_{1-4}) ألكوكسي – (C_{1-4}) ألكوكسي. ويتم تفسير تلك التعبيرات طبقا للمعنى الذي يتم إدراكه بواسطة الشخص الماهر في الفن بالنسبة لكل جزء من المكون. فعلى سبيل المثال، تشتمل (C_{1-4}) ألكوكسي – (C_{1-4}) ألكوكسي –(C_{1-4}) ألكيل على ميثوكسي ميثوكسي ميثيل وإيثوكسي ميثوكسي بروبيل وبربوكسي إيثوكسي ميثيل.

وسيتم إدراك أنه عندما يتم تحديد مجموعة بحيث يوجد بها استبدال اختياري بأكثر من مستبدل واحد، فعندئذ يكون الاستبدال بحيث يتم تشكيل مركبات ثابتة كيميائيا. فعلى سبيل المثال، يمكن السماح لمجموعة تراى فلورو ميثيل ولكن لا يمكن السماح لمجموعة تراى هيدروكسي ميثيل. ويتم استخدام هذا التقليد حيثما يتم تحديد مجموعات استبدال اختيارية.

وفيما يلي قيم مناسبة ومحددة لمستبدلات ومجموعات معينة تتم الإشـــارة إليـــها في هـــذه المواصفات. ويمكن استخدام هذه القيم حيثما يتناسب ذلك مع أي من التعريفات والنمـلذج التي تم الكشف عنها في هذا الطلب فيما سبق أو يتم الكشف عنها في هذا الطلب فيما بعد. ولتفادي الشك في ذلك، تمثل كل الأنواع المذكورة مظهرا معينا ومستقلا لهذا الاختراع.

وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-5}) ألكيل على ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيزو بروبيـــل وt-بيوتيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-6}) ألكيل على ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيزوبروبيل وt – بيوتيـــل وبنتيل وهكسيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-10}) ألكيل على ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيـــزو بروبيـــل وبنتيل وهكسيل وهيبتيل وأوكتيل ونونيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكانويل أمينـــو - (C_{1-4}) ألكيل على فورماميد وميثيل وأسيتاميدو ميثيل وأسيتاميدو إيثيل، وتشتمل أمثلة هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-6}) ألكيل على هيدروكسي ميثيل و١ – هيدروكسي إيثيـل و٢ – هيدروكسي إيثيل و٣ – هيدروكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة هيدروكســـي (C_{2-4}) ألكيل على ١ – هيدروكسي إيثيل و٢ – هيدروكسي إيثيل و٢ – هيدروكسي بروبيل و٣ – هيدروكسي بروبيل و١ – هيدروكسي أيزو بروبيل و٢ – هيدروكسي أيزو بروبيـــل، وتشتمل أمثلة داي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل على ١، ٢ – داى هيدروكسي إيثيل و١، ٢ – داى هيدروكســـي بروبيـــل و٢، ٣ – داى هيدروكســـي بروبيـــل و١، ٣ – داى هيدروكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة تراى هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل على ١، ٢، ٣ – تراى هيدروكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل على ميثوكسي كربونيـــل وإيثوكسي كربونيل وبروبوكسي كربونيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-5}) ألكوكسي كربونيل علـى ميثوكسي كربونيل وإيثوكسي كربونيل وبروبوكسي كربونيـــل وبنتوكســـي كربونيـــل، وتشتمل أمثلة ٢ – ((C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل) إثنيل على ٢ – (ميثوكســـي كربونيـــل)

إثنيل و٢ — (إيثوكسي كربونيل) إثنيل، وتشتمل أمثلة ٢ — سيانو — ٢ — ((C_{1-4}) ألكيل إثنيل على ٢ — سيانو — ٢ - ميثيل إثنيل و٢ — سيانو — ٢ — إيثيل إثنيل، وتشتمل أمثلة ٢ — نيترو — ٢ — ((C_{1-4}) ألكيل) إثنيل على ٢ — نيترو — ٢ — ميثيل إثنيل و٢ — نيترو — ٢ — إيثيل إثنيل، وتشتمل أمثلة ٢ — ((C_{1-4}) ألكيل أمينو كربونيل) إثنيل على ٢ — (ميثيل أمينو كربونيل) إثنيل و٢ — (إيثيل أمينو كربونيل) إثنيل، وتشتمل أمثلة (C_{2-4}) ألكنيل على أليل وفينيل، وتشتمل أمثلة (C_{2-4}) ألكينيل على إثينيل و٢ — بروبينيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكانويل على فورميل وأسيتيل وبروبيونيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي على ميثوكسي وإيثوكسي وبروبوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-6}) ألكوكسي و (C_{1-10}) ألكوكسي على ميثوكسي وإيثوكسي وبروبوكسي وبنتوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل ثيو على ميثيل ثيو وإيثيل ثيو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل أمينو على ميثيل أمينو وإيثيل أمينو وبروبيل أمينو، وتشتمل أمثلة داى — ((C_{1-4}) ألكيل) أمينو على داي ميثيل أمينو وN — إيثيل - N - ميثيل أمينو وداي إيثيل أمينو وN — ميثيل - N — بروبيل أمينو وداي بروبيل أمينو، وتشتمل أمثلة مجموعات هالو على فلورو وكلورو وبرومو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل سلفونيل على ميثيل سلفونيل وإيثيل سلفونيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-6}) ألكوكسي - (C_{1-6}) ألكوكسي على ميثوكسي ميثوكسي و٢ — ميثوكسي إيثوكسي و٢ — إيثوكسي إيثوكسي و٣ — ميثوكسي بروبوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي على ٢ — (ميثوكسي ميثوكسي) إيثوكسي و٢ — (٢ — ميثوكسي إيثوكسي) إيثوكسي و٣ — (٢ — ميثوكسي إيثوكسي) بروبوكسي و٢ — (٢ — إيثوكسي إيثوكسي) إيثوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي -

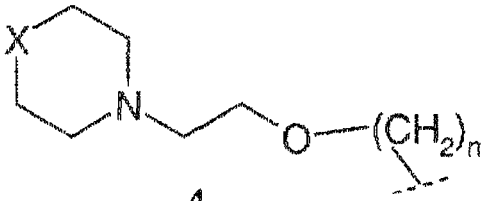
(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي على ميثوكسي إيثوكسي إيثوكسي إيثوكسي إيثوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي على ميثوكسي إيثوكسي إيثوكسي إيثوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي على ميثوكسي إيثوكسي إيثوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_2$ أمينو على ميثيل سلفونيل أمينو وإيثيل سلفونيل أمينو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكانويل أمينو و(C_{1-6}) ألكانويل أمينو على فورماميدو وأسيتاميدو وبروبيونيل أمينو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أمينو على ميثوكسي كربونيل أمينو وإيثوكسي كربونيل أمينو، وتشتمل أمثلة N- (C_{1-4}) ألكيل - N - (C_{1-6}) ألكانويل أمينو على N- ميثيل أسيتاميدو وN — إيثيل أسيتاميدو وN — ميثيل بروبيوناميدو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_PNH$ - حيث P تكون ١ أو ٢ — على ميثيل سلفينيل أمينو وميثيل سلفونيل أمينو وإيثيل سلفينيل أمينو وإيثيل سلفونيل أمينو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_P$ ((C_{1-4})) ألكيل N — حيث P تكون ١أو ٢ — على ميثيل سلفينيل ميثيل أمينو وميثيل سلفونيل ميثيل أمينو و٢ — (إيثيل سلفينيل) إيثيل أمينو و٢ — (إيثيل سلفونيل) إيثيل أمينو، وتشتمل أمثلة فلورو (C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_PNH$ - حيث P تكون ١ أو ٢ على تراى فلورو ميثيل سلفينيل أمينو وتراى فلورو ميثيل سلفونيل أمينو، وتشتمل أمثلة فلورو (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_P$ ((C_{1-4}) ألكيل) NH- حيث P تكون ١ أو ٢ — على تراى فلورو ميثيل سلفينيل ميثيل أمينو وتراى فلورو ميثيل سلفونيل ميثيل أمينو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي (هيدروكسي) فوسفوريل على ميثوكسي (هيدروكسي) فوسفوريل وإيثوكسي (هيدروكسي) فوسفوريل، وتشتمل أمثلة داي -

(C_{1-4}) ألكوكسي فوسفوريل على داى – ميثوكسي فوسفوريل وداي – إيثوكسي فوسفوريل وإيثوكسي (ميثوكسي) فوسفوريل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_q$ – حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢ – على ميثيل ثيو وإيثيل ثيو وميثيل سلفينيل وإيثيل سلفينيل وميثيل سلفونيل وإيثيل سلفونيل، وتشتمل أمثلة فينيل $S(O)_q$ ونافثيل $S(O)_q$ – حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢ – على فينيل ثيو وفينيل سلفينيل وفينيل سلفونيل ونافثيل ثيو ونافثيل سلفينيل ونافثيل سلفونيل على التوالي، وتشتمل أمثلة بنزيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل على بنزيل أوكسي ميثيل وبنزيل أوكسي إيثيل، وتشتمل أمثلة سلسلة (C_{3-4}) ألكيلين على ترای ميثيلين أو ترامیثيلين، وتشتمل أمثلة هيدروكسي - (C_{2-6}) ألكوكسي على ٢ – هيدروكسي إيثوكسي و٣ – هيدروكسي بروبوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-6}) ألكوكسي - (C_{1-6}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل على ميثوكسي ميثيل وإيثوكسي ميثيل وبروبوكسي إيثيل، وتشتمل أمثلة داي (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل على داي ميثوكسي ميثيل وداي إيثوكسي ميثيل و١، ٢ – داى ميثوكسي إيثيل و١، ٢ – داى إيثوكسي إيثيل و٢، ٣ – داى ميثوكسي بروبل و١، ٣ – داى ميثوكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكوكسي - هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل على ٣ – ميثوكسي – ٢ – هيدروكسي بروبيل و٣ – هيدروكسي – ٢ – ميثوكسي بروبيل و٣ – إيثوكسي – ٢ – هيدروكسي بروبيل و٢ – ميثوكسي – ٢ – هيدروكسي إيثيل، وتشتمل أمثلة هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل على كلورو ميثوكسي ميثيل وكلورو ميثوكسي إيثيل وكلورو ميثوكسي بروبيل وكلورو ميثوكسي بيوتيل وفلورو ميثوكسي ميثيل وفلورو ميثوكسي إيثيل وفلورو ميثوكسي بروبيل وفلورو ميثوكسي بيوتيل، وتشتمل أمثلة داي فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل على داي فلورو ميثوكسي ميثيل وداي فلورو ميثوكسي إيثيل وداي فلورو ميثوكسي بروبيل،

وتشتمل أمثلة داي هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل علـــى داي فلـــورو ميثوكســـي (C_{1-4}) ألكيل، وتشتمل أمثلة تراى فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل على تراى فلـــورو ميثوكســـي ميثيل وتراى فلورو ميثوكسي إيثيل وتراى فلورو ميثوكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة تـــراى هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل على تراى فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وتشـــتمل أمثلـــة هالو ميثوكسي على كلورو ميثوكسي وكلورو ميثوكسي بروبيل وفلورو ميثوكسي ميثيـل، وتشتمل أمثلة داي هالو ميثوكسي على داي فلورو ميثوكسي، وتشتمل أمثلة تراى هـــالو ميثوكسي على تراى فلورو ميثوكسي، وتشتمل أمثلـــة (C_{1-4}) ألكيـــل أمينـــو - (C_{2-6}) ألكوكسي على ٢ – ميثيل أمينو إيثوكسي و٢ – إيثيل أمينو إيثوكسي، وتشتمل أمثلة داي - (C_{1-4}) ألكيل أمينو - (C_{2-6}) ألكوكسي على ٢ – داى ميثيل أمينو إيثوكســـي و٢ – داى إيثيل أمينو إيثوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-8}) ألكيل أريل على بتريل وفين إيثيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل كربامويل على ميثيل كربامويل وإيثيل كربامويل، وتشتمل أمثلـــة داي ((C_{1-4}) ألكيل) كربامويل على داي (ميثيل) كربامويل وداي (إيثيل) كربامويل، وتشـــتمل أمثلـــة هيدروكســـي (C_{1-4}) ألكيـــــل علـــــى هيدروكســـــي إيمينـــــو ميثيـــــل و٢ – (هيدروكسي إيمينو) إيثيل و١ – (هيدروكسي إيمينو) إيثيل، وتشتمل أمثلـــة (C_{1-4}) ألكوكسي إيمينو - (C_{1-4}) ألكيل على ميثوكسي إيمينو ميثيل وإيثوكسي إيمينو ميثيـل و١ – (ميثوكسي إيمينو) إيثيل و٢ – (ميثوكسي إيمينو) إيثيل، وتشتمل أمثلة مجموعات هالو علـى فلورو وكلورو وبرومو، وتشتمل أمثلة هالو (C_{1-4}) ألكيل علىهالو ميثيل و١ – هالو إيثيـل و٢ – هالو إيثيل و٣ – هالو بروبيل، وتشتمل داي هالو (C_{1-4}) ألكيل على داي فلـــورو ميثيل وداي كلورو ميثيل، وتشتمل أمثلة تراى هالو (C_{1-4}) ألكيل على تراى فلورو ميثيـل، وتشتمل أمثلة نيترو (C_{1-4}) ألكيل على نيترو ميثيل و١ – نيترو إيثيل و٢ – نيترو إيثيل و٣

– نيترو بروبيل، وتشتمل أمثلة أمينو (C_{1-4}) ألكيل على أمينو ميثيل و١ – أمينو إيثيل و٢ – أمينو إيثيل و٣ – أمينو بروبيل، وتشتمل أمثلة سيانو (C_{1-4}) ألكيل على سيانو ميثيل و١ – سيانو إيثيل و٢ – سيانو إيثيل و٣ – سيانو بروبيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكان سلفوأميدو على ميثان سلفون أميدو وإيثان سلفون أميدو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل أمينو سلفونيل على ميثيل أمينو سلفونيل وإيثيل أمينو سلفونيل، وتشتمل أمثلة داي – (C_{1-4}) ألكيل أمينو سلفونيل على داي ميثيل أمينو سلفونيل وداي إيثيل أمينو سلفونيل وN – ميثيل – N – إيثيل أمينو سلفونيل، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكان سلفونيل أوكسي على ميثيل سلفونيل أوكسي وإيثيل سلفونيل أوكسي وبروبيل سلفونيل أوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكانويل أوكسي على أسيتوكسي وبروبانويل أوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-6}) ألكانويل أوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي على أسيتوكسي ميثوكسي وبروبانويل أوكسي إيثوكسي وتيرت – بيوتيل كربونيل أوكسي ميثوكسي، وتشتمل أمثلة كربوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي على كربوكسي ميثوكسي وكربوكسي إيثوكسي وكربوكسي بروبوكسي، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل أمينو كربونيل على ميثيل أمينو كربونيل وإيثيل أمينو كربونيل، وتشتمل أمثلة داي (C_{1-4}) ألكيل) أمينو كربونيل على داي ميثيل أمينو كربونيل وداي إيثيل أمينو كربونيل، وتشتمل أمثلة (C_{3-8}) سيكلو ألكيل على سيكلو بروبيل وسيكلو بيوتيل وسيكلو بنتيل وسيكلو هكسيل، وتشتمل أمثلة (C_{4-7}) سيكلو ألكيل على سيكلو بيوتيل وسيكلو بنتيل وسيكلو هكسيل، وتشتمل أمثلة (C_{3-6}) سيكلو ألكنيل على سيكلو بروبنيل وسيكلو بيوتينيل وسيكلو بنتينيل وسيكلو هكسينيل، وتشتمل أمثلة داي (N – (C_{1-4}) ألكيل) أمينو ميثيل إيمينو على داي ميثيل أمينو ميثيل إيمينو وداي إيثيل أمينو ميثيل إيمينو، وتشتمل أمثلة (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_q$– هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل – حيث q تكون صفر

أو ١ أو ٢ – على ٣ – (ميثيل ثيو) – ٢ – هيدروكسي بروبيل و٢ – (ميثيل ثيـــو) – ٣ – هيدروكسي بروبيل و٣ – (ميثيل سلفينيل) – ٢ – هيدروكسي بروبيل و٣ – (ميثيـــل سلفونيل) – ٢ – هيدروكسي بروبيل، وتشتمل أمثلة ســـيانو – (هيدروكســـي) (C_{1-4}) ألكيل على ٢ – سيانو – ٣ – هيدروكسي بروبيل و٣ – ســـيانو – ٢ – هيدروكســـي بروبيل. ويتم إيضاح أمثلة لمورفولينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و(N' – ميثيل) بـيوازينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل بواسطة:

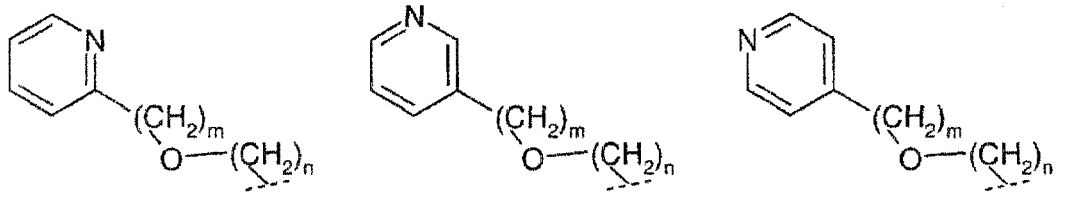


4

X, تكون O أو N

n = ١ إلى ٤

ويتم إيضاح أمثلة لـــ ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيـــل بواسطة:

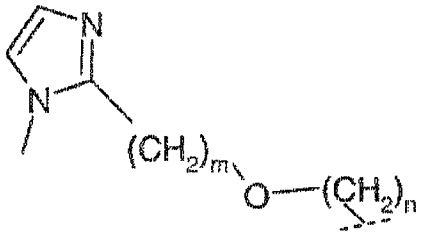


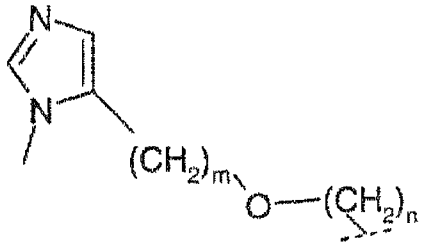
m = ١ إلى ٦، وn = ١ إلى ٤.

وتعتبر أمثلة ٢ – أو ٣- أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل كما ســـبق إيضاحها بالنسبة إلى ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيـــل ولكن عندما تكون m = ١ إلى ٤. وتكون أمثلـــة ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بـــيريديل (C_{1-6}) ألكيل أمينو (C_{1-4}) ألكيل مماثلة لمركبات الألكيل أوكسي السابقة، مع إحلال الـــ O محـــل

NH، وبشكل مماثل تكون أمثلة ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكيل سلفونيل (C_{1-4}) ألكيل مركبات مثلما سبق بيان ذلك مع إحلال الـ O محل SO_2.

ويتم إيضاح أمثلة لـ N – ميثيل (إيميدازو – ٢، أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل بواسطة:

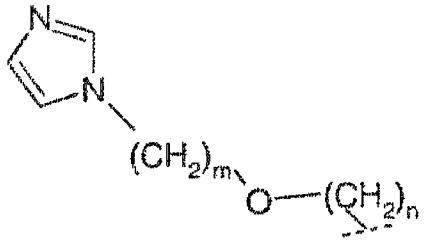




٥

m = ١ إلى ٤، وn = ١ إلى ٤.

ويتم إيضاح أمثلة لإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل بواسطة:



m = ١ إلى ٦، وn = ١ إلى ٤.

وتتمثل مشتقات منها في مركبات أسيتال وميثيل وفينيل حلقية تحتوي على ٥ – و٦ – أعضاء في ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل و٢ – ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٥

— يل و١، ٣ — داى أوكسان — ٢ — يل و٢ — فينيل — ١، ٣ — داى أوكسولان — ٤ — يل و٢ — (٤ — ميثيل فينيل) — ١، ٣ — داى أوكسولان — ٤ — يل.

وتشتمل قيم معينة لمجموعة AR2 على سبيل المثال بالنسبة لمجموعات AR2 التي تحتوي على ذرة غير متجانسة واحدة على فيوران وبيرول وثيوفين، وبالنسبة لمجموعات AR2 التي تحتوي على من واحد إلى أربعة ذرات N على بيرازول وإيميدازول وبيريدين وبيريميدين وبيرازين وبيريدازين و١، ٢، ٣ — و١، ٢، ٤ — ترايازول وتترازول، وبالنسبة لمجموعات AR2 التي تحتوي على ذرة N واحدة وذرة O واحدة على أوكسازول وأيزو كسازول وأوكسازين، وبالنسبة لمجموعات AR2 التي تحتوي على ذرة N واحدة وذرة S واحدة وثيازول وأيزوثيازول، وبالنسبة لمجموعات AR2 التي تحتوي على ذرتين N وذرة S واحدة على ١، ٢، ٤ — و١، ٣، ٤ — ثيادايازول.

وتشتمل أمثلة معينة لمجموعة AR2a على سبيل المثال على داي هيدرو بيرول (وبالتحديد ٢، ٥ — داى هيدرو بيرول — ٤ — يل) وترا هيدرو بيريدين (وبالتحديد ١، ٢، ٥، ٦ — تتراهيدرو بيريد — ٤ — يل).

وتشتمل أمثلة معينة لمجموعة AR2b على سبيل المثال على تتراهيدرو فيوران وبيروليدين ومورفولين (وبشكل مفضل مورفولينو) وثيو مورفولينو (وبشكل مفضل ثيو مورفولينو) وبرازين (وبشكل مفضل برازينو) وإيميدازولين وبريدين و١، ٣ — داى أوكسولان — ٤ — يل و١، ٣ — داى أوكسان — ٤ — يل و١، ٣ — داى أوكسان — ٥ — يل و١، ٤ — داى أوكسان — ٢ — يل. وتتمثل نماذج معينة أخرى في مركبات أسيتال حلقية تحتوي على ٥ — و٦ — أعضاء مثلما تم تحديدها في هذا الطلب من قبل.

وتشتمل قيم معينة لمجموعة AR3 على سبيل المثال على نظم حلقية ثنائية مندمجة مع بترو، تحتوي على حلقة أريل غير متجانسة مكونة من ٥ – أو ٦ – أعضاء وتحتوي على ذرة نيتروجين واحدة وبشكل اختياري على ١ – ٣ ذرات غير متجانسة أخرى يتم اختيارها من أكسجين وكبريت ونيتروجين. وتشتمل أمثلة معينة لتلك النظم الحلقية على سبيل المثال إندول وبترو فيوران وبتروثيوفين وبترايميدازول وبتروثيازول وبتر أيزو ثيازول وبتروكسازول وبتر أيزوكسازول وكينولين وكينوكسالين وكينازولين وفثالازين وسينولين.

وتشتمل أمثلة معينة أخرى لمجموعة AR3 على نظم حلقية ثنائية ٥ / ٥ – و٦/٥ و٦/٦ تحتوي على ذرات غير متجانسة في كلا الحلقتين. وتشتمل أمثلة معينة لتلك النظم الحلقية على سبيل المثال على بيورين ونفثيريدين.

وتشتمل أمثلة معينة أخرى لمجموعة AR3 على نظم حلقية ثنائية لأريل غير متجانس بذرة نيتروجين واحدة على الأقل كرأس جسر وبشكل اختياري من ١ – ٣ ذرات غير متجانسة أخرى يتم اختيارها من أكسجين وكبريت ونيتروجين. وتشتمل أمثلة معينة لتلك النظم الحلقية على سبيل المثال على:

H٣ – بيرولو [١، ٢ – a] بيرول، وبيرولو [٢، ١ – b] ثيازول، و

H١ – إيميدازو [١، ٢ – a] بيرول، وH١ - إيميداز [١، ٢ – a] إيميدازول، وH١، H٣ – بيرولو [١، ٢ – c] أوكسازول، وH١- إيميدازول [١، ٥ – a] بيرول، وبيرولو [١، ٢ – b] أيزوكسازول، وإيميدازو [٥، ١ – b] ثيازول، وإيميدازو [٢، ١ – b] ثيازول، إنداوليزين، وإيميدازو [١، ٢ – a] بيريدين، وإيميدازو [١، ٥ – a] بيريدين، وبيرازولو [١، ٥ – a] بيريدين، وبيرولو [١، ٢ – b] بيريدازين، وبيرولو [١، ٢ – c] بيريميدين، وبيرولو

[١، ٢ – a] بيرازين، وبيرولو [١، ٢ – a] بيريميدين، وبيريدو [٢، ١ – c] – S – ترايازول، وS – ترايازول [١، ٥ – a] بيريدين، وإيميدازو [١، ٢ – c] بيريميدين، وإيميدازو [١، ٢ – a] بيرازين، وإيميدازو [١، ٢ – a] بيريميدين، وإيميدازو [١، ٥ – a] بيرازين، وإيميدازو [١، ٥ – a] بيريميدين، وإيميدازو [١، ٢ – b] – بيريدازين، وS- ترايازولو [٤، ٣ – a] بيريميدين، وإيميدازو [٥، ١ – b] أوكسازول وإيميدازو [٢، ١ – b] أوكسازول.

وتشتمل أمثلة معينة أخرى من تلك النظم الحلقية على سبيل المثال على [H١] – بيرولو [٢، ١ – c] أوكسازين، و[H٣] أوكسازولو [٣، ٤ – a] بيريدين، و[H٦] – بيرولو [١، ١ – c] أوكسازين وبيريدو [٢، ١ – c] [١، ٤] أوكسازين. وتتمثل نماذج معينة أخرى لنظم حلقية ثنائية – ٥/٥ في إيميدازو أوكسازول أو إيميدازو ثيازول، وخصوصا إيميدازو [٥، ١ – b] ثيازول، أو إيميدازو [٢، ١ – b] ثيازول أو إيميدازو [١، ١ – b] أوكسازول.

وتشتمل أمثلة معينة لـ AR3a وAR3b على سبيل المثال على إندولين، و١، ٣، ٤، ٦، ٩، ٩ a – هكساهيدروبيريدو [٢، ١- c] [١، ٤] أوكسازين – ٨ – يل، و١، ٢، ٣، ٥، ٨، ٨a – هكساهيدرو إيميدازو [١، ٥ – a] بيريدين – ٧ – يل، و١، ٥، ٨، ٨a – تتراهيدرو أوكسازولو [٣، ٤ – a] بيريدين – ٧ - يل، و١، ٥، ٦، ٧، ٨، ٨a – هكساهيدرو أوكسازولو [٣، ٤ – a] بيريدين – ٧ – يل، و(SaV) [H٣، H٥] –١، aV – داى هيدرو بيرولو [١، ٢ – c] أوكسازول – ٦ – يل، و(SaV) [H٥] –١، ٢، ٣، aV- تتراهيدروبيرولو [١، ٢ – c] إيميدازول – ٦ – يل، و(RaV) [H٣، H٥] – ١، a V – داى هيدرو بيرولو [١، ٢ – c] أوكسازول – ٦ – يل، و[H٣، H٥] – بيرولو

[١، ٢ – c] أوكسازول – ٦ – يل، و [H٥] – ٢ ، ٣ – داي هيدرو بيرولو [١، ٢ – C] إيميدازول – ٦ – يل، و[H٣، H٥] – بيرولو [١، ٢ – c] ثيازول – ٦ – يل، و[H٣، H٥] – ١، a٧ – داى هيدرو بيرولو [١، ٢ – c] ثياوزل – ٦ – يل، و[H٥] بيرولو [١، ٢ – c] إيميدازول – ٦ – يل، و[H١] –٣، ٤، ٨، a٨ – تتراهيدرو بيرولو [٢، ١ – c] أوكسازين – ٧ – يل، و[H٣] – ١، ٥، ٨، a٨ – تتراهيدروأوكسازولو – [٣، ٤ – a] بيريد – ٧ – يل، و[H٣] – ٥، ٨ – داى هيدرو أوكسازولو [٣، ٤ – a] بيريد – ٧ – يل و٥، ٨ – داى هيدرو إيميدازو [١، ٥ – a] بيريد – ٧ – يل.

وتشتمل قيم معينة لمجموعة AR4 على سبيل المثال على بيرولو [a] كينولين، و٢، ٣ – بيرولو أيزوكينولين، وبيرولو [a] أيزوكينولين، و١H – بيرولو [١، ٢ – a] بترايميدازول، و٩H – إيميدازو [١، ٢ – a] إندول، و٥H – إيميدازو [٢، ١ – a] أيزو إندول، و١H – إيميدازول [٣، ٤ – a] إندول، وإيميدازول [١، ٢ – a] كينولين، وإيميدازو [٢، ١ – a] أيزو كينولين، وإيميدازو [١، ٥ – a] كينولين وإيميدازو [٥، ١ –a] أيزوكينولين.

وتتمثل التسمية المستخدمة في التسمية الموجودة على سبيل المثال في:

Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen), W.L.Mosby (Interscience Publishers Inc., New York), 1961, Parts 1 and 2.

وعندما يتم إدراج مجموعات استبدال اختيارية، فلا يكون ذلك الاستبدال بشكل مفضل استبدالا ثنائيا مضاعفا ما لم يشار إلى غير ذلك بطريقة أخرى. وإذا لم يشار لذلك في مكان آخر، تكون مجموعات الاستبدال الاختيارية المناسبة لمجموعة معينة هي تلك التي يشار إليها بالنسبة لمجموعات مماثلة في هذا الطلب.

وتكون مجموعات الاستبدال المفضلة على AR2b مثل ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل أو ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل أو ١، ٣ – داى أوكسان – ٥ – يل أو ١، ٤ – داى أوكسان – ٢ – يل عبارة عن استبدال أحادي أو ثنائي بمجموعات استبدال يتم اختيارها بشكل مستقل من (C_{1-4}) ألكيل (بما في ذلك الاستبدال الثنائي المضاعف) و(C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكيل ثيو، وأسيتاميدو و(C_{1-4}) ألكانويل، وسيانو، وتراى فلورو ميثيل وفينيل].

وتكون مجموعات الاستبدال الاختيارية المنفضلة على CY1 وCY2 عبارة عن استبدال أحادي أو ثنائي بمستبدلات يتم اختيارها بشكل مستقل من (C_{1-4}) ألكيل (تتضمن استبدال ثنائي مضاعف) وهيدروكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأسيتاميدو و(C_{1-4}) ألكانويل وسيانو وتراى فلورو ميثيل.

وتشتمل الأملاح المقبولة صيدلانيا المناسبة على أملاح إضافة حمضية مثل ميثان سلفونات وفيومارات وهيدروكلوريد وسيترات ومالييات وطرطرات وهيدروبروميد (بشكل أقل تفضيلا). وتكون الأملاح المفضلة أيضا هي الأملاح المتشكلة بحمض فوسفوريك وكبريتيك. وتتمثل الأملاح المناسبة في مظهر آخر في أملاح قاعدية مثل ملح معدني قلوي مثل صوديوم وملح معدني لاقلاء أرضية مثل كالسيوم أو مغنيسيوم وملح أمين عضوي مثل تراى إيثيل أمين ومورفولين وN – ميثيل ببريدين وN – إيثيل بيريدين وبروكايين وداي بتريل أمين وN، N – داي بتريل إيثيل أمين وتريس – (٢ – هيدروكسي إيثيل) أمين وN – ميثيل – d جلوكامين وأحماض أمينية مثل ليسين. ويمكن أن يوجد أكثر من كاتيون أو أنيون واحد، اعتمادا على عدد الفعاليات المشحونة وتكافؤ الكاتيونات والأنيونات. ويتمثل الملح المفضل المقبول صيدلانيا في ملح الصوديوم.

ومع ذلك، لتسهيل عزل الملح أثناء التحضير، يمكن تفضيل الأملاح التي تكون أقل قابلية للإذابة في المذيب المنتقى سواء كانت مقبولة أو غير مقبولة صيدلانياً.

ويمكن إعطاء مركبات الاختراع في صورة العقار الأولى الذي يتم تكسيره في الجسم البشري أو الحيواني للحصول على مركب الاختراع. ويمكن استخدام عقار أولي لتغيير أو تحسين المظهر المادي و/أو الحركي الدوائي للمركب الأصلى ويمكن تشكيله عندما يحتوي المركب الأصلي على مجموعة مناسبة أو على المستبدل الذي يمكن اشتقاقه لتشكيل عقار أولي. وتشتمل أمثلة العقاقير الأولية على إسترات قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركب الاختراع أو لملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك صور مختلفة للعقاقير الأولية معروفة في الفن، أنظر على سبيل المثال:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

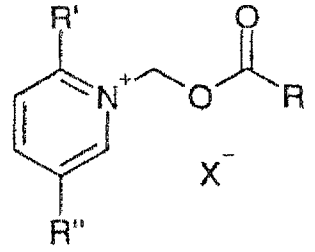
b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

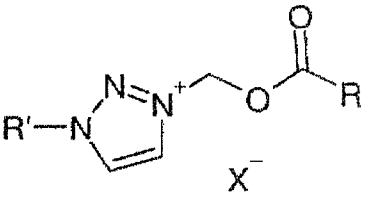
c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

وتشتمل مشتقات عقاقير أولية مناسبة لبيريدين أو ترايازول على أسيل أوكسي ميثيل بيريدينيم أو أملاح ترايازوليم مثل هاليدات، على سبيل المثال على عقار أولي مثل:





(راجع:

T.Yamazaki et al . 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002; Abstract F820).

وتتمثل عقاقير أولية مناسبة لمجموعات هيدروكسيل في استرات أسيل لإسترات أســـتال – كربونات لها الصيغة -RCOOC(R, R')OCO، حيث R تكون (C_{1-4}) ألكيل و'R تكون (C_{1-4}) ألكيل أو H. وتتمثل عقاقير أولية أخرى مناسبة في إسترات كربونات وكربامـــات -RCOO و– RNHCOO.

ويتمثل إستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركب الاختراع أو لملح منه مقبول صيدلانيا يحتوي على مجموعة كربوكسي أو هيدروكسي على سبيل المثال في الإستر المقبول صيدلانيـا الذي يتم تحلله بالماء في الجسم البشري أو الحيواني لإنتاج الكحول الأصلي.

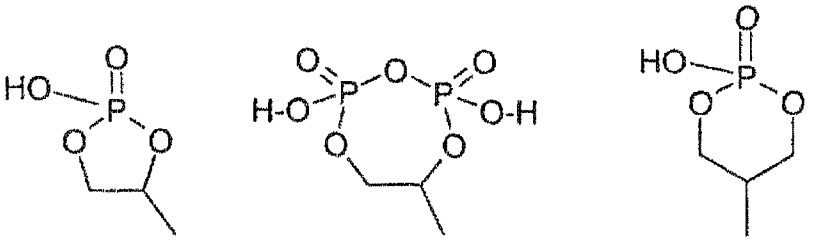
وتشتمل إسترات مناسبة مقبولة صيدلانيا للكربوكسي على إسترات (C_{1-6}) ألكوكسي ميثيل مثل ميثوكسي ميثيل، وإسترات (C_{1-6}) ألكانويل أوكسي ميثيل مثل بيفالويل أوكسي ميثيل، وإسترات فثاليديل وإسترات (C_{3-8}) سيكلو ألكوكسي كربونيل أوكسي (C_{1-6}) ألكيل مثـــل ١ – سيكلو هكسيل كربونيل أوكسي إيثيل، وإسترات ١، ٣ – داى أوكســولان – ٢ – أونيل ميثيل مثل ٥ – ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٢ – يل ميثيـــــل، وإســـترات

(C_{1-6}) ألكوكسي كربونيل إيثيل مثل ١ – ميثوكسي كربونيل أوكسي إيثيل ويمكن تشكيلها عند أي مجموعة كربوكسي في مركبات هذا الاختراع.

ويشتمل إستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركب الاختراع أو لملح منه مقبول صيدلانياً يحتوي على مجموعة أو مجموعات هيدروكسي على إسترات غير عضوية مثل إسترات فوسفات (تتضمن إسترات فوسفواميديك حلقية) وإيثرات α- أسيل أوكسي ألكيل والمركبات المتعلقة بها التي تحلل الإستر بالماء في الكائن الحي لتعطي مجموعة أو مجموعات الهيدروكسي الأصلية كنتيجة لذلك. وتشتمل أمثلة لإثيرات α – أسيل أوكسي ألكيل على أسيتوكسي ميثوكسي و٢، ٢ – داى ميثيل بروبيونيل أوكسي ميثوكسي. وتشتمل نخبة من المجموعات المشكلة لإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي للهيدروكسي على (C_{1-10}) ألكانويل وبترويل وفينيل إسيتيل وبترويل به استبدال وفينيل أسيتيل و(C_{1-10}) ألكوكسي كربونيل (للحصول على إسترات كربونات ألكيل) وداي - (C_{1-4}) ألكيل كربامويل وN – (داي - (C_{1-4}) ألكيل أمينو إيثيل) - N - (C_{1-4}) ألكيل كربامويل (للحصول على كربامات) وداي - (C_{1-4}) ألكيل أمينو أسيتيل وكربوكسي (C_{2-5}) ألكيل كربونيل وكربوكسي أسيتيل. وتشتمل أمثلة لمجموعات استبدال حلقية على فينيل أسيتيل وبترويل على كلورو ميثيل أو أمينو ميثيل و(C_{1-4}) ألكيل أمينو ميثيل وداي – ((C_{1-4}) ألكيل) أمينو ميثيل، ومورفولينو أو ببرازينو مرتبط من ذرة نيتروجين الحلقة عن طريق مجموعة ميثيلين رابطة بالوضع ٣ – أو ٤ – لحلقة البترويل. وتشتمل إسترات أخرى هامة قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي على سبيل المثال على $C(O)CR^A$ (C_{1-6}) ألكيل - CO – (حيث R^A تكون على سبيل المثال بتريل أوكسي - (C_{1-4}) ألكيل به استبدال اختياري أو فينيل به استبدال اختياري، وتشتمل مجموعات الاستبدال المناسبة على مجموعة فينيل في تلك

الإسترات على سبيل المثال على ٤ - (C_{1-4}) ببرازينو - (C_{1-4}) ألكيل، وبـــبرازينو - (C_{1-4}) ألكيل ومورفولينو - (C_{1-4}) ألكيل.

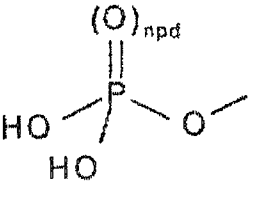
ويتم كالتالي وصف إسترات مناسبة قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركب له الصيغـــة (I). ويمكن على سبيل المثال تحويل ١، ٢ – دايول إلى حلقة لتكوين إستر حلقي له الصيغـة (PD1) أو بيروفوسفات له الصيغة (PD2)، يمكن تحويل ١، ٣ – دايول إلى حلقة لتكويـــن إستر حلقي له الصيغة (PD3):



(PD1) **(PD2)** **(PD3)**

وتعتبر إسترات لمركبات لها الصيغة (I)، حيث يتم حماية وظيفة أو وظـــائف الـــ HO في (*PD1*) و(*PD2*) و(*PD3*) بمجموعة (C_{1-4}) ألكيل أو فينيل أو بنزيل مركبات وسيطة مفيـــدة لتحضير تلك العقاقير الأولية.

وتشتمل إسترات أخرى قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي على إسترات فوسفور اميديـــك وأيضاً مركبات الاختراع التي تشكل فيها أي مجموعة هيدروكسيل حرة بشـــكل مســـتقل إستر فوسفوريل (npd تكون ١) أو فوسفيريل (npd تكون صفر) له الصيغة (PD4):



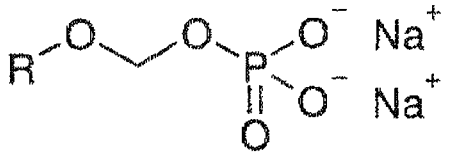
(PD4)

ولتفادي الشك، فإن الفوسفينو يكون $-P(O)(OH)_2$، و(C_{1-4}) ألكوكسي (هيدروكسي) فوسفوريل يكون مشتق (C_{1-4}) ألكوكسي أحادي لـ $-O-P(O)(OH)_2$، وداي - (C_{1-4}) ألكوكسي فوسفوريل يكون مشتق (C_{1-4}) ألكوكسي ثنائي لـ $-O-P(O)(OH)_2$.

وتشتمل مركبات وسيطة مفيدة لتحضير تلك الإسترات على مركبات تحتوي على مجموعة أو بمجموعات لها الصيغة (PD4) التي يتم بشكل مستقل فيها حماية أي أو كلا مجموعات الـ OH- في (PD1) بواسطة مجموعة (C_{1-4}) ألكيل (وتكون تلك المركبات أيضاً مركبات هامة لذاتها) أو فينيل أو فينيل (C_{1-4}) ألكيل (ويوجد في مجموعات الفينيل استبدال اختياري بواسطة مجموعة أو مجموعتين يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل ونيترو وهالو و(C_{1-4}) ألكوكسي.

وبالتالي، يمكن تحضير عقاقير أولية تحتوي على مجموعات مثل (PD1) و(PD2) و(PD3) و(PD4) بتفاعل مركب للاختراع يحتوي على مجموعة أو مجموعات هيدروكسي مناسبة مع عامل فسفرة محمي بشكل مناسب (يحتوي على سبيل المثال على كلورو أو مجموعة داي ألكيل أمينو تاركة) ويلي ذلك أكسدة (إذا لزم الأمر) ونزع للحماية.

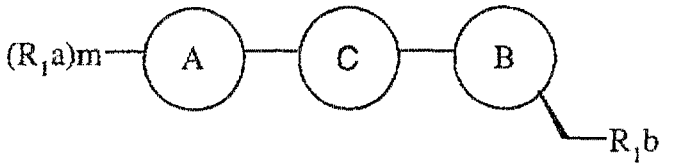
وتشتمل عقاقير أخرى مناسبة على إثيرات فوسفونو أوكسي ميثيل وأملاحها، على سبيل المثال على عقار أولي لـ R-OH مثل:



وعندما يحتوي مركب للاختراع على عدد من مجموعات هيدروكسي حرة، فإنه يمكن حماية المجموعات التي لا يتم تحويلها إلى وظيفية عقار أولي (باستخدام مجموعة t- بيوتيل – داي ميثيل سيليل على سبيل المثال) ونزع حمايتها بعد ذلك. ويمكن أيضاً استخدام طرق إنزيمية لفسفرة أو إزالة فسفرة وظيفيات الكحول بشكل إنتقائي.

وحيث يمكن لأملاح مقبولة صيدلانياً لإستر قابل للتحلل بالماء في كائن حي أن تتشكل، فإن ذلك يتم تحقيقه بواسطة تقنيات تقليدية. وبالتالي، يمكن على سبيل المثال لمركبات تحتوي على مجموعة لها الصيغة (PD1) و/أو (PD2) و/أو (PD3) و/أو (PD4) أن تتأين (جزئياً أو بالكامل) لتكوين أملاح مع عدد مناسب من الأيونات المضادة. وبالتالي، إذا كان عقاراً أولياً لإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركب الاختراع يحتوي على سبيل المثال على مجموعتين (PD4)، فتكون هناك أربعة وظيفيات لـ HO-P- موجودة في الجزئ الكلي، يمكن لكل منها تشكيل ملحاً مناسباً (أي، يمكن على سبيل المثال للجزئ الكلي تشكيل ملح أحادي أو ثنائي أو ثلاثي أو رباعي الصوديوم).

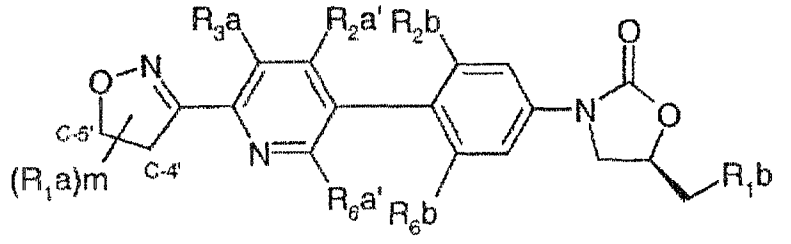
ويكون لمركبات الاختراع الحالي مراكزاً كيرالياً عند الموضع C-5 لحلقة أوكسازوليدينون أو أيزوكسازولين B. وعندما تكون m أكبر من صفر، فإنه يمكن أن توجد مراكز كيرالية إضافية عند الموضع C-4 أو C-5 للحلقة A. وتكون لمزدوجات التجاسم الفعالة صيدلانياً الصيغة (Ia) التالية:



(Ia)

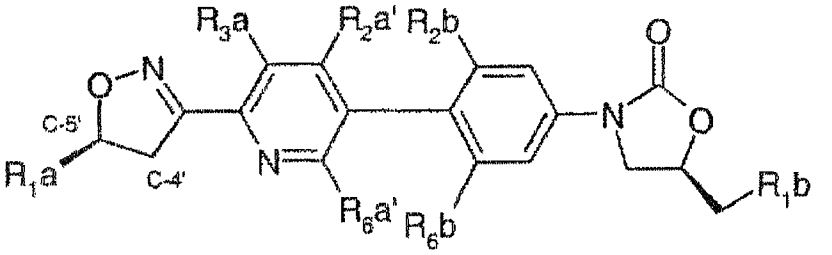
حيث يتم تثبيت المركز الكيرالي للحلقة B في الاتجاه المبين (بالتشكيل (5R) عادة، اعتماداً على طبيعة R2b وC وB) وتعمل الحلقة B كمجموعة حاملة دوائية، حيث يمكن لنمط الاستبدال واتجاه المراكز الكيرالية عند الحلقة A أن تختلف ويمكن أن تؤثر على إذا ما كانت الحلقة A ترتبط بشكل مستقل أيضاً مع موضع الحامل الدوائي الرابط.

فعلى سبيل المثال، عندما تكون الحلقة A حلقة أيزوكسازولين وتكون الحلقة B أوكسازوليدينون، يكون لمركبات الاختراع الحالي مركز كيرالي عند الموضع C-5 لحلقة الأوكسازوليدينون وعند الموضع C-4 و/أو C-5 لحلقة الأيزوكسازولين، إعتماداً على قيمة n (وبشرط أنه إذا كانت n = ٢، فإن حلقة الأيزوكسازولين لا يوجد فيها استبدال ثنائي بشكل مضاعف بواسطة مجموعات استبدال متماثلة). ويكون عندئذ لمزدوج التجاسم الفعال صيدلانيا الصيغة (Ib) (الموضحة حيث يتم تمثيل المجموعة C بواسطة مجموعة H):



(Ib)

ويكون لمزدوج التجاسم المفضل الصيغة (IC):



(Ic)

ويشتمل الاختراع الحالي على مزدوج التجاسم النقي (IC) المبين سابقاً أو على خليط من مزدوجات التجاسم التي تكون فيها مجموعة الاستبدال على حلقة الأيزوكسلزولين ('C-5 في الصيغة البنائية (Ic)) خليط من المتشاكلات السكرية.

وعندما R_1b تكون ١، ٢، ٣ – ترايازول متصل عند الذرة – N، يكون لمزدوج التجاسم النقي الممثل بالصيغة (Ic) التشكيل (5R) على حلقة الأوكسازوليدينون. وعندما R_1b تكون $-NH(C=O)R_4$، يكون لمزدوج التجاسم النقي الممثل بالصيغة (Ic) التشكيل (5S) على حلقة الأوكسازوليدينون. ويكون عادة لمزدوج تجاسم الصيغة (Ic) المبينة سابقاً التشكيل (5'S) على حلقة الأيزوكسازولين، برغم أنه تكون لحلقات معينة (معتمدة على طبيعة R_1a) التشكيل (5'R) على حلقة الأيزوكسازولين.

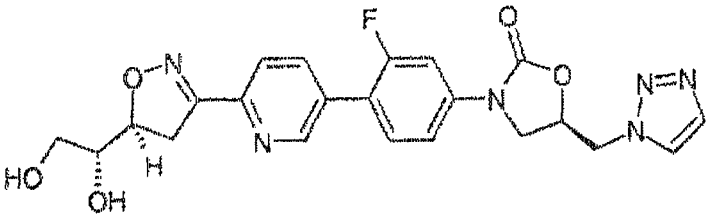
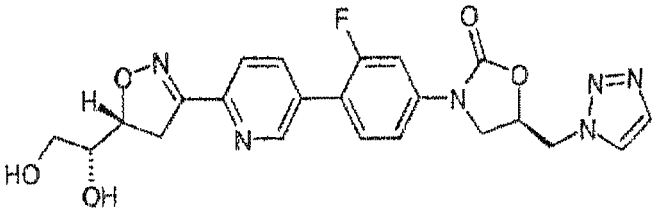
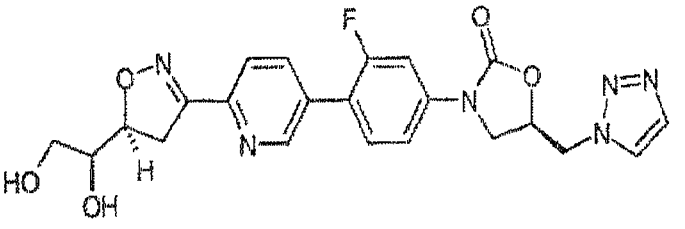
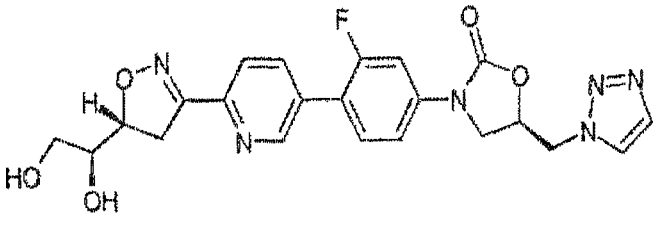
وعندما R_1b تكون ١، ٢، ٣ – ترايازول متصل عند الذرة – N، فإنه في هذا الطلب يتم وصف خليط لمزدوجات التجاسم الممثلة بالصيغة (Ic) كخليط لمزدوجات التجاسم (5R,5'S) و(5R, 5'R). وعندما R_1b تكون $-NH(C=O)R_4$، فإنه يتم في هذا الطلب وصف خليط لمزدوجات التجاسم الممثلة بالصيغة (Ic) كخليط لمزدوجات التجاسم (5 S, 5'S) و(5 S,5'R).

وإذا كان يتم استخدام خليط لمتشاكلات سكرية على مركز الأوكسازوليدينون الكيرالي، يكون مطلوب مقداراً كبيراً (اعتماداً على نسبة مزدوجات التجاسم) لتحقيق نفس التأثير بنفس وزن المتشاكل الفعال صيدلانياً.

وعلاوة على ذلك، يمكن أن يكون لبعض مركبات الاختراع مراكز كيرالية أخرى، على سبيل المثال عند 'C-4. وعندما يكون المستبدل على حلقة أيزوكسازولين عند 'C-4، فينطبق

تقليداً مماثلاً لذلك المذكور سابقاً بالنسبة للمستبدلات عند C-5'. وتوجد على سبيل المثال أيضاً إمكانية لمستبدل عند كل من C-4' وC-5'. وإمكانية بأنه يمكن لتلك المستبدلات ذاتها أن تحتوي على مراكز كيرالية. وينبغي إدراك أن الاختراع يتضمن كل تلك المخاليط الضوئية ومزدوجات التجاسم والراسمية والتي يكون لها فعالية مضادة للبكتريا. ومعروف في الفن كيفية تحضير الصور الفعالة ضوئياً (على سبيل المثال، بتحليل الصورة الراسمية بتقنيات إعادة التبلور أو بالتخليق الكيرالي أو بالتحليل الإنزيمي أو بالتحول الحيوي أو بالفصل الكروماتوجرافي) وكيفية تحديد الفعالية المضادة للبكتريا مثلما يتم وصف ذلك فيما بعد في هذا الطلب.

ويمكن لبعض مركبات الاختراع أن يكون لها مظاهر MAO ملائمة أكثر من مركبات أخرى للاختراع، يمكن أن تنشأ من الحجم الفراغي و/أو الكيمياء الفراغية للمستبدلات على حلقة الأيزوكسازولين. ويتم إيضاح ذلك بالأمثلة التالية، حيث تعتمد فعالية الـ MAO على التشكيل الكيميائي الفراغي للمستبدل R_4 على حلقة الأيزوكسازولين. وتوضح هذه الأمثلة أن لمتشاكلها السكري (5'S) قيمة أعلى للثابت Ki (فعالية منخفضة).

رقم المثال	المركب	MAO-A Ki بالميكرومولر
٥١		*٦٠
٥٢		*٣٥
٥٣		٦٠
٥٤		٨

* = قيم تقريبية

يتعلق الاختراع بكل الصور الصنوية لمركبات الاختراع التي يكون لها فعالية مضادة للبكتريا.

ويجب أيضا إدراك أنه يمكن وجود مركبات معينة للاختراع في صور ذوابات بالإضافة إلى صور غير ذوابية مثل الصور المميأة على سبيل المثال. وينبغي إدراك أن الاختراع يشمل كل تلك صور الذوابات التي يكون لها فعالية مضادة للبكتريا.

وينبغي أيضا إدراك أنه يمكن لمركبات معينة للاختراع إظهار صور بلورية متعددة وأن الاختراع يشمل كل تلك الصور التي يكون لها فعالية مضادة للبكتريا.

ومثلما سبقت الإشارة، فقد أكتشفنا مجموعة من المركبات التي يكون لها فعالية جيدة ضد نطاق واسع من مسببات الأمراض الموجبة تجاه صبغة جرام والتي تشتمل على كائنات حية معروفة بمقاومتها لمعظم المضادات الحيوية المستخدمة بشكل عام، بالإضافة إلى الفعالية المضادة لمسببات الأمراض الشديدة الحساسية والسالبة تجاه صبغة جرام مثل إنفلونزا H - والنزلات - M وسلالات المكورات النجمية والحراشف البرعمية. ويكون للمركبات التالية خواص صيدلانية و/أو مادية و/أو حركية دوائية مفضلة.

ويتم في أحد نماذج الاختراع توفير مركبات لها الصيغة (I)، ويتم في نموذج بديل توفير أملاح مقبول صيدلانيا لمركبات لها الصيغة (I)، ويتم في نموذج آخر بديل توفير إسترات قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركبات لها الصيغة (I)، ويتم في نموذج بديل آخر توفير أملاح مقبولة صيدلانيا لإسترات قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي لمركبات لها الصيغة (I).

وفي أحد المظاهر، يكون الإستر القابل للتحلل بالماء في الكائن الحي للمركب الذي تكون له الصيغة (I) عبارة عن إستر فوسفوريل (مثلما يتم تحديده بالصيغة (PD4) مع npd كـ ١).

مركبات لها الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم اختيار C من أي مجموعة من المجموعات من D إلى O التي تمثل مظاهر منفصلة ومستقلة للاختراع.

وتتضمن مركبات الاختراع المفضلة بالتحديد مركب للاختراع أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يكون للمستبدلات A وB وC وRT وR_1a وR_1b وR_2a وR_2b وR_3a وR_3b وR_5a وR_5a' وR_6a وR_6a' ومستبدلات أخرى مذكورة سابقا القيم التي سبق الكشف عنها في هذا الطلب من قبل أو أي من القيم التالية (التي يمكن استخدامها حيثما يتناسب مع أي من التعريفات والنماذج التي يتم الكشف عنها في هذا الطلب فيما بعد أو التي تم الكشف عنها في هذا الطلب من قبل):

يتم في أحد النماذج توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة D.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة E.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة F.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة G.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة H.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة I.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة J.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة K.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة L.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة M.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة N.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بواسطة المجموعة O.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات لها الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بمجموعة يتم اختيارها من المجموعات D وE وH وI مثلما سبق تحديد ذلك في هذا الطلب من قبل.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات لها الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بمجموعة يتم اختيارها من المجموعات D وE مثلما سبق تحديد ذلك في هذا الطلب من قبل.

ويتم في نموذج آخر توفير مركبات لها الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منها قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، يتم فيها تمثيل المجموعة C بمجموعة يتم اختيارها من المجموعات D وH مثلما سبق تحديد ذلك في هذا الطلب من قبل.

ويتم في مظهر محدد جدا تمثيل المجموعة C بالمجموعة H.

وفي أحد المظاهر، A وB تكون حلقات أوكسازوليدينون.

وفي مظهر آخر، يكون أي من A أو B حلقة أوكسازوليدينون وتكون الأخـــرى حلقـة أيزوكسازولين.

وفي مظهر آخر، تكون كل من A وB حلقات أيزوكسازولين.

وفي مظهر محدد جدا، تكون A حلقة أيزوكسازولين وB تكون حلقة أوكسازوليدينون.

وفي مظهر محدد جدا، يتم بشكل مستقل اختيار R_{2b} وR_{6b} مـــن H وF وCl وCF_3 وOMe وSMe وMe وEt.

وفي أحد المظاهر، يتم بشكل مستقل اختيار R_{2b} وR_{6b} مـــن H وF وCl وCF_3 وOMe وMe وEt.

وفي مظهر آخر، تكون R_{2b} وR_{6b} بشكل مستقل H أو F.

وفي أحد المظاهر، تكون كل من R_{2b}' وR_{6b}' عبارة عن H.

وفي مظهر محدد جدا، R_{2a}' وR_{6a}' ويكونان معا عبارة عن H.

وفي مظهر محدد جدا، R_{3a} وR_{5a} ويكونان معا عبارة عن H.

وفي مظهر محدد جدا، R_{3a}' وR_{5a}' ويكونان معا عبارة عن H.

ويتم في أحد المظاهر اختيار R_{1a} من R_{1a1} إلى R_{1a4}.

وعندما m = ١، يتم في أحد المظاهر اختيار R_1a من R_1a1، ويتم في نموذج آخر اختيار R_1a من R_1a2، ويتم في نموذج آخر اختيار R_1a من R_1a3، ويتم في نموذج آخر اختيار R_1a من R_1a4.

وعندما m = ٢، يتم في أحد المظاهر اختيار كل المجموعات R_1a بشكل مستقل من نفس المجموعة من R_1a إلى R_1a4. وعندما m = ٢ في مظهر آخر يتم بشكل مستقل اختيار كل R_1a من مجموعات مختلفة من R_1a1 وR_1a4.

وبشكل ملائم، m تكون ١ أو ٢. وبشكل مفضل m تكون ١ في أحد النماذج. وفي نموذج آخر m تكون ٢ بشكل مفضل.

وفي أحد المظاهر، عندما m تكون ٢، يتم توصيل كل من المستبدلين R_1a بالموضع -٤ للحلقة A وتوصيلهما معا لتشكيل حلقة سبيرو مكونة من ٥ — ٧ أعضاء.

وفي أحد المظاهر، عندما m تكون ٢، يتم توصيل كل من المستبدلين R_1a بالموضع - ٥ للحلقة A وتوصيلهما معا لتشكيل حلقة سبيرو مكونة من ٥ — ٧ أعضاء.

وفي مظهر آخر، عندما m تكون ٢، يتم توصيل مستبدل R_1a واحد بالموضع - ٤ للحلقة A ويتم توصيل الآخر بالموضع - ٥ للحلقة A بحيث أنه عند أخذهما معا مع A يشكلان حلقة مندمجة مكونة من ٥ إلى ٧ أعضاء.

وفي مظهر معين، عندما m تكون ٢، يكون المستبدلان R_1a مماثلين لبعضهما ويتم اختيارهما من R_1a3 ويتم توصيلهما بنفس الموضع (٤ أو ٥) للحلقة A بحيث لا يكون للحلقة A مركز كيرالي. وبشكل مناسب، يكون كل من R_1a عبارة عن هيدروكسي ميثيل.

ويتم في مظهر محدد توفير مركب له الصيغة (Ib) مثلما تم تحديد ذلك في هذا الطلب من قبل، حيث:

(أ) m تكون ١ وR_{1a} تكون مستبدل على C-4' (وفي أحد النماذج، تكون لحلقة الأيزوكسازولين التشكيل (4'S)، وفي نموذج آخر يكون لحلقة الأيزوكسازولين التشكيل (4'R)؛ أو

(ب) m تكون ١ وR_{1a} تكون مستبدل على C-5' (وفي أحد النماذج تكون لحلقة الأيزوكسازولين التشكيل (5'S)، وفي نموذج آخر، تكون لحلقة الأيزوكسازولين التشكيل (5'R)؛ أو

(ج) m تكون ٢ وكلا المستبدلين R_{1a} يكونان مستبدلين على C-4'؛ أو

(د) m تكون ٢ وكلا المستبدلين R_{1a} يكونان مستبدلين على C-5'؛ أو

(هـ) m تكون ٢ وأحد المستبدلات R_{1a} يكون على C-4' ويكون الآخر على C-5'؛ وفي أحد النماذج، يكون كلا المستبدلين R_4 متماثلان، وفي نموذج آخر تكون المستبدلات R_{1a} غير متماثلة؛

(و) عندما m تكون ٢ وR_{1a} تكون مستبدل واحد على C-4' وR_{1a} الأخرى تكون مستبدل على C-5'، فإن حلقة الأيزوكسازولين تكون في أحد النماذج لها التشكيل (5'S).

وتكون القيم المحددة للمجموعة R_{1a} عند اختيارها من R_{1a1} عبارة عن AR1 وAR2، وبشكل محدد جدا AR2.

وتكون القيم المحددة للمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a2 عبارة عن سيانو و $-C(=W)NRvRw$ [حيث W تكون O أو S، وRv وRw يكونان بشكل مستقل H، أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن لـ Rv وRw عند أخذهما مع الأميد أو ثيوأميد النيتروجين الذي يتم ارتباطهما به أن تشكل حلقة مكونة من ٥ – ٧ أعضاء مع ذرة غير متجانسة إضافية يتم اختيارها بشكل اختياري من N أو O أو $S(O)_n$ بدلا من ذرة كربون واحدة من الحلقة المتشكلة بتلك الطريقة، وحيث أنه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد بالحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بواسطة مجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل (حيث يوجد استبدال اختياري على الكربون غير المجاور للنيتروجين)، و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و(C_{1-4}) ألكانويل، و$-COO-(C_{1-4})$ ألكيل، و$-S(O)n-(C_{1-4})$ ألكيل (حيث n = ١ أو ٢)، و$-COOAR1$-، و$-CS-(C_{1-4})$ ألكيل، و$-C(=S)O-(C_{1-4})$ ألكيل، وحيث يوجد استبدال اختياري في أي (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكانويل، و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل بواسطة سيانو أو هيدروكسي أو هالو]. وتتمثل قيم محددة جدا لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a2 في سيانو وفورميل و$-COO-(C_{1-4})$ ألكيل و$C(=O)NH_2$ — و$(C=O)-$ ببرازين و$(C=O)$ — مورفولين.

وتتمثل قيم محددة لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a3 في (C_{1-10}) ألكيل [به استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر (تشتمل على استبدال ثنائي مضاعف) يتم بشكل مستقل اختيار كل منها من هيدروكسي، و(C_{1-10}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل، وفوسفوريل $[-O-P(O)(OH)_2]$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وفوسفيريل $[-O-P(O)(OH)_2]$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها]،

وأمينو، و/أو يوجد بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة يتم اختيارها من كربوكسي، وسيانو، وهالو، وترای فلورو ميثيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل، و(C_{1-4}) ألكيل أمينو، وداي ((C_{1-4}) ألكيل) أمينو، و(C_{1-6}) ألكانويل أمينو-، و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أمينو -، و(C_{1-4}) ألكيل - N - (C_{1-4}) N ألكيل - (C_{1-6}) ألكانويل أمينو -، و-C(=W)NRvRw - [حيث W تكون O، وRv وRw يكونان بشكل مستقل H أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن بأخذ Rv وRw مع نيتروجين الأميد اللذين يتم ارتباطهما به تشكيل حلقة مورفولين أو بيروليدين أو ببريدين أو ببرازين، وحيث أنه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد في الحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بواسطة مجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل]، و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q (حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢)، وAR2 وAR2-O- وAR2-NH- وأيضا نسخ AR2a وAR2b لمجموعة AR2 تحتوي على مجموعات]: حيث أي مجموعة (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) أسيل موجودة في أي مستبدل على R_1a3 يمكن أن يوجد بها ذاتها استبدال بمجموعة أو مجموعتين يتم اختيارها بشكل مستقل من سيانو وهيدروكسي وهالو وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل أمينو داي (C_{1-4}) ألكيل أمينو، بشرط ألا يكون ذلك المستبدل على كربون مجاور لذرة غير متجانسة إذا وجدت؛

وتتمثل قيم محددة جدا لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a3 في (C_{1-10}) ألكيل [بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر (تتضمن استبدال ثنائي مضاعف) يتم بشكل مستقل اختيار كل منها من هيدروكسي، و(C_{1-10}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي، وفوسفوريل

[- -$(OH)_2(O)P$-O-]، ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائيـــة منـــها]، وفوســـفيريل [-$(OH)_2P$-O-] ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها]، وكربوكســـي، وأمينـــو، و (C_{1-4}) ألكيل أمينو، وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو، و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q (وبشكل مفضـــل، عندما q = ٢)، وAR2 وAR2b. وتتمثل قيم محددة جدا لمجموعة R_1a عند اختيارها مـــن R_1a3 في ألكيل بها استبدال مثلما سبق وصف ذلك في هذا الطلب من قبل. وتتمثـــل قيـــم محددة جدا أيضا لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a2 في (C_{1-4}) ألكيل بها استبدال مثلمـــا سبق وصف ذلك في هذا الطلب من قبل.

وفي أحد المظاهر R_1a4: تكون $O(O)C\,R^{14}$ (C_{1-6}) ألكيل [حيث R^{14} تكون AR1 أو AR2 أو AR2a أو AR2b أو (C_{1-4}) ألكيل أمينو أو بنزيل أوكسي - (C_{1-4}) ألكيل أو (C_{1-10}) ألكيـــل [بها استبدال اختياري مثلما تم تحديد ذلك بالنسبة لـــ R_1a3)].

وتتمثل قيم محددة لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a4 في $O(O)C\,R^{14}$ (C_{1-6}) ألكيل - حيث يتم اختيار R^{14} من AR1 وAR2 وAR2a وAR2b و(C_{1-10}) ألكيل (بها اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من OH وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو. وتتمثل قيم محددة جدا لمجموعة R^{14} في AR2a وAR2b و(C_{1-6}) ألكيل بها اســـتبدال بهيدروكسي. وتتمثل قيم محددة جدا لمجموعة R^{14} في AR2a وAR2b و(C_{1-4}) ألكيـــل بهـــا استبدال بهيدروكسي.

وتتمثل قيم محددة لمجموعة R_1a عند اختيارها من R_1a5 في فلورو وكلورو وهيدروكسي.

ويتم في مظهر محدد جدا اختيار R_1a من (C_{1-4}) ألكيل (بها استبدال بشكل اختياري علـــى ذرة كربون متاحة بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين أو ثلاثة أو أكثر يتـــم اختيارهـــا

بشكل مستقل من F وCl وBr)، وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وهالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي – (هيدروكسي) (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكيل – q(O)S – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل (حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢)، وسيانو – (هيدروكسي) (C_{1-4}) ألكيل، ومورفولينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و(N' – مثيل) ببرازينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وN – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، واسيتالات حلقة مكونة من ٥ – و٦ – أعضاء (بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وفينيل (حيث يوجد في مجموعة الفينيل ذاتها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها من ميثيل، وميثوكسي، وكلورو، وبرومو)).

ويتم في مظهر محدد جدا بديل اختيار R_{1a} من (C_{1-4}) ألكيل، وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي – (هيدروكسي) (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكيل – q(O)S – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل (حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢)، وسيانو – (هيدروكسي) (C_{1-4}) ألكيل، ومورفولينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و(N' – ميثيل) ببرازينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-6}) ألكوكسي ميثيل، وN – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-6})

ألكوكسي ميثيل، وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكيل، وأسيتالات حلقية مكونة من ٥ - ، ٦ – أعضاء (بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وفينيل (حيث يوجد في مجموعة الفينيل استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها من ميثيل، وميثوكسي، وكلورو، وبرومو)).

وتتمثل قيم محددة أيضاً لمجموعة R_{1a} في (C_{1-4}) ألكيل q(O)S –، حيث q تكون صفر أو ١ أو ٢، وحيث يوجد استبدال اختياري في مجموعة الـ (C_{1-4}) ألكيل هيدروكسي.

وعندما يتم اختيار R_{1a} من ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وN – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، يتم بشكل مفضل اختيارها من ٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكوكسي ميثيل، وN – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل، وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكوكسي ميثيل.

وتشتمل إشارات يشار إليها فيما بعد في هذا الطلب إلى مجموعة R_{1a} يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل على (C_{1-4}) ألكيل بها استبدال اختياري على ذرة كربون متاحة بمجموعة استبدال واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL وBr. وفي أحد النماذج، يوجد في مجموعة (C_{1-4}) ألكيل استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو اثنتين أو ثلاثة يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL وBr. وفي نموذج آخر، يوجد في مجموعة الـ (C_{1-4}) ألكيل استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أثنتين أو ثلاثة يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL بحيث يتم اختيار R_{1a} على سبيل المثال من كلورو ميثيل وفلوروميثيل وداي فلورو ميثيل وترای فلورو ميثيل وكلورو إيثيل وفلورو إيثيل.

وعندما m تكون ١:

يتم في أحد المظاهر اختيار R_{1a} من (C_{1-4}) ألكيل، وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

ويتم في مظهر آخر اختيار R_{1a} من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل، و٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل، و٢ – ميثيل - ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل، و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل، و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل، و٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٥ – يل، و١، ٣ – داى أوكسان – ٢ – يل؛

ويتم في مظهر آخر اختيار R_{1a} من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢- أو ٣- أو ٤- بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل.

ويتم في مظهر آخر اختيار R_{1a} من ترای فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وفلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

ويتم في مظهر آخر اختيار R_{1a} من مورفولينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و(N' – ميثيل) ببرازينو – إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و٢ – أو ٣ - أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وN – ميثيل (إيميدازو – ٢ أو ٣ – يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وإيميدازو – ١ – يل (C_{1-6}) ألكيل أوكسي (C_{1-4}) ألكيل.

وعندما m تكون ١، يتم بشكل مناسب اختيار R_{1a} من هيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل. ويتم بشكل مناسب جدا اختيار R_{1a} من هيدروكسي إيثيل

و١، ٢ – داى هيدروكسي إيثيل. وبشكل مفضل، عندما m تكون ١، فإن R_{1a} تكـون ١، ٢ – داى هيدروكسي إيثيل.

وعندما m تكون ٢:

يتم في أحد المظاهر اختيار كل R_{1a} بشكل مستقل عن (C_{1-4}) ألكيل، وهيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

وفي مظهر آخر، يتم بشكل مستقل اختيار كل R_{1a} من (C_{1-4}) ألكوكسـي (C_{1-4}) ألكيـل وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل؛

وفي مظهر آخر، يتم اختيار R_{1a} واحدة على الأقل من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل؛

وفي مظهر آخر، يتم اختيار R_{1a} واحدة على الأقل من ترای فلـورو ميثوكسـي (C_{1-4}) ألكيل، وداي فلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وفلورو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

وفي مظهر آخر، يتم اختيار R_{1a} واحدة من (C_{1-4}) ألكيل، وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيـل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛ ويتـم اختيـار R_{1a} الأخرى من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل، وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل؛

وفي مظهر آخر، يتم اختيار R_{1a} واحدة من (C_{1-4}) ألكيل، وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيـل، وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛ ويتـم اختيـار R_{1a} الأخرى من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل، و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيـل أوكسي ميثيل.

وعندما m تكون ٢، فإن كلا R_1a تكونان بشكل مفضل هيدروكسي ميثيل أو كلاهما يكونان هيدروكسي إيثيل. وفي مظهر آخر، عندما m تكون ٢، فإن أحد R_1a تكون بشكل مفضل هيدروكسي ميثيل وتكون الأخرى ميثوكسي ميثيل.

وفي كل من النماذج والمظاهر والقيم المفضلة لمجموعة R_1a التي تم تحديدها في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد، يمكن أن يوجد في أي مجموعة (C_{1-4}) ألكيل استبدال اختياري مثلما سبق تحديد ذلك في هذا الطلب من قبل. وتتمثل مجموعات الاستبدال المحددة لمجموعات (C_{1-4}) ألكيل بالنسبة لتحديدات R_1b في مجموعة هالوجين واحدة أو اثنتين، وبالتحديد استبدال ثنائي مضاعف (بشرط ألا يكون ذلك الاستبدال على ذرة كربون متصلة بأكسجين) وسيانو. وتكون أمثلة مجموعات الداي هالو التي يوجد بها استبدال هي $-NHCOCF_2H$ و$-NHCSCCl_2H$.

وعندما R_1b تكون $-N(R_5)HET\text{-}1$، فإن R_5 تكون بشكل مفضل عبارة عن هالوجين.

ويتم في أحد النماذج اختيار R_1b من هيدروكسي، و$-NHCO$ (C_{1-4}) ألكيل، و$-NHCO$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و$-NHCS$ (C_{1-4}) ألكيل، و$NHCOO$ - (C_{1-4}) ألكيل، و$-NH(C=S)O$ (C_{1-4}) ألكيل، وOCO - (C_{1-4}) ألكيل، و$N(R_5)$ — HET-1 وHET-2.

ويتم في نموذج آخر اختيار R_1b من $-NHCO$ (C_{1-4}) ألكيل، و$-NHCO$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و$-NHCS$ (C_{1-4}) الكيل، و$HET\text{-}1\text{-}N(R_5)$ وHET-2.

ويتم بشكل مفضل جدا اختيار R_1b من $-NHCO$ (C_{1-4}) ألكيل، و$-NHCS$ (C_{1-4}) ألكيل، و$HET\text{-}1\text{-}N(R_5)$ وHET-2.

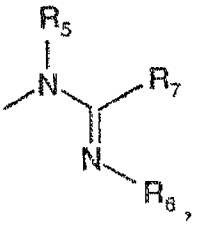
ويتم في أحد النماذج اختيار R_1b من OH، و$-NR_5C(=W)R_4$ و$-OC(=O)R_4$، وخصوصا من OH، و-NHCOMe و-NHCOOMe.

ويتم في نموذج آخر اختيار R_1b من HET-1-N(R_5) وHET-2، وبالتحديد من HET-1 مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ - ثيادايازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2 مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في مظهر محدد جدا اختيار R_4 من القيم المحددة في هذا الطلب من قبل.

ويتم في أحد المظاهر اختيار R_4 من هيدروجين، وأمينو، و(C_{1-8}) ألكيل، و$-NHR_{12}$، و$-N(R_{12})(R_{13})$، أو OR_{12} - أو (C_{2-4})-SR_{12} ألكنيل، و(C_{1-8}) ألكيل أريل، ومونو وداي وترای وبر – هالو (C_{1-8}) ألكيل، و$(CH_2)p$ – (C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و$(CH_2)p$ – (C_{3-6}) سيكلو ألكنيل حيث P تكون صفر أو ١ أو ٢؛

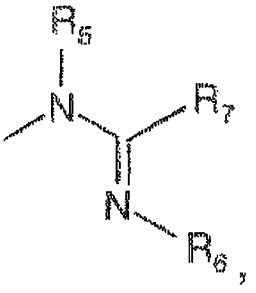
ويتم في أحد النماذج اختيار R_1b من هيدروكسي، و$-NHC(=W)R_4$، و$-OC(=O)R_4$، و



حيث W وR_5 وR_6 تكون مثلما تم تحديدها في هذا الطلب من قبل، وR_4 يتم اختيارها من هالوجين، وأمينو، و(C_{1-4}) ألكيل، و$NH-(C_{1-4})$ ألكيل، وN (داي - (C_{1-4}) ألكيل)، و$O-(C_{1-4})$ألكيل، و$S-(C_{1-4})$ ألكيل، و(C_{2-4}) ألكنيل، و$(C_{3-6})(CH_2)p$ سيكلو ألكيل، و$(C_{3-6})(CH_2)p$ سيكلو ألكنيل حيث P تكون صفر أو ١ أو ٢؛ وR_7 يتم اختيارها من

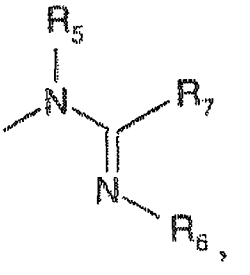
هيدروجين، و(C_{1-8}) ألكيل، وOR_{12}-، وSR_{12}-، وأمينو، وNHR_{12}، و$N(R_{12})(R_{13})$، و(C_{1-8}) ألكيل أريل، ومونو وداي وترای وبر – هالو (C_{1-8}) ألكيل.

وفي نموذج آخر، يتم اختيار R_1b من هيدروكسي، و$NHC(=W)R_4$-، و$OC(=O)R_4$-، و



حيث W وR_4 وR_5 وR_6 وR_7 تكون مثلما تم تحديدها في هذا الطلب من قبل، وخصوصا حيث R_4 تكون (C_{1-4}) ألكيل، و(C_{1-4}) ألكوكسي، وسيكلو ألكيل (وبالتحديد سيكلو بروبيل) أو هالو ألكيل (وبالتحديد داي كلورو ميثيل).

وفي نموذج آخر، يتم اختيار R_1b من هيدروكسي، و$NHC(=W)R_4$-، و$OC(=O)R_4$-، و



حيث W وR_4 وR_5 وR_6 وR_7 تكون مثلما سبق تحديدها في هذا الوثيقة من قبل، وخصوصا حيث تكون R_4 عبارة عن (C_{1-4}) ألكيل أو (C_{1-4}) ألكوكسي.

وتتمثل قيم محددة لمجموعة R_5 (يمكن استخدامها وفقا لما يتناسب مع أي من التعريفات والنماذج التي تم الكشف عنها في هذا الطلب أو يتم الكشف عنها فيما بعد فيه) في

هيدروجين، وتيرت – بيوتوكسي كربونيل، وبنزيل أوكسي كربونيل، وبشكل محدد جدا، R_5 تكون هيدروجين.

وفي أحد المظاهر، يتم بشكل مستقل اختيار R_{12} وR_{13} من هيدروجين وألكيل وأريل، أو من أي مجموعة $N(R_{12})(R_{13})$، ويمكن بشكل إضافي أخذ R_{12} وR_{13} مع ذرة النيتروجين اللذين يتم ارتباطهما بها لتكوين مجموعة بيروليدينيل أو بيريدينيل أو مورفولينيل، يوجد بها استبدال اختياري مثلما سبق وصف ذلك في هذا الطلب من قبل. وفي أحد المظاهر، يتم بشكل مستقل اختيار R_{15} وR_{16} من هيدروجين وفينيل و(C_{1-4}) ألكيل).

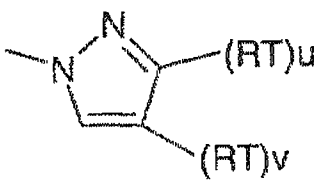
وفي مظهر محدد جدا، يتم بشكل مستقل اختيار R_{12} وR_{13} من هيدروجين وميثيل.

وفي أحد النماذج، لا يوجد استبدال في HET-1 وHET-2. وعندما يوجد فيهما استبدال، يتم اختيار مجموعات الاستبدال المفضلة من هالو (وبالتحديد كلورو)، و(C_{1-4}) ألكيل، وخصوصا ميثيل، ومونو وداي – هالو ميثيل (حيث هالو تكون بشكل مفضل فلورو أو كلورو أو برومو)، وترای فلورو ميثيل، وسيانو ميثيل.

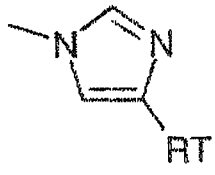
ويتم تفضيل HET-1 وHET-2 كحلقات مكونة من ٥ – أعضاء، أي HET-1 مثل HET-1A وHET-2 مثل HET-2A، وخصوصا HET-1A مثل أيزوكسازوليل، أو ١، ٢، ٥ – ثيادايازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل أو ترازول – ٢ – يل.

وفي أحد النماذج، تكون HET-2A مثل ١، ٢، ٣- ترايازول – ١ – يل بـــه اســتبدال، وبشكل مفضل بهالو (وبالتحديد كلورو)، أو ميثيل، أو داي فلورو ميثيل، أو فلورو ميثيـل، أو كلورو ميثيل، أو سيانو ميثيل، أو تراى فلورو ميثيل.

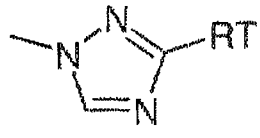
وفي أحد النماذج، يتم اختيار HET-2A من التركيبات (Za) إلى (Zf) أدناه:



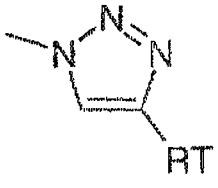
(Za)



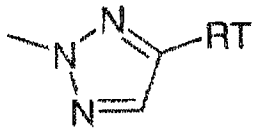
(Zb)



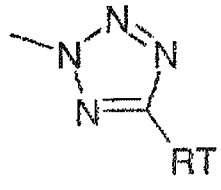
(Zc)



(Zd)



(Ze)



(Zf)

حيث u وv يكونان بشكل مستقل صفر أو ١، وRT تكون مثلما تم تحديدهـــا في أي مـــن النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

ويتم في أحد النماذج اختيار HET-2A من ١، ٢، ٣ – ترايازول (وخصوصـــا ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – (Zd))، و١، ٢، ٤ – ترايازول (وخصوصا ١، ٢، ٤ – ترايـــازول – ١ – يل (Zc)) وتترازول (وبشكل مفضل تترازول – ٢ – يل (Zf) وحيث u وv تكونـــان بشكل مستقل صفر أو ١ وRT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيما بعد به.

وفي نموذج آخر، يتم اختيار HET-2A من ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (Zd) وترازول – ٢ – يل (Zf) وحيث u وv يكونان بشكل مستقل صفر أو ١، وRT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

وفي نموذج آخر تكون HET-2A عبارة عن ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (Zd) وحيث u وv يكونان بشكل مستقل صفر أو ١، وRT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

وفي أحد النماذج، تكون HET-2B عبارة عن نسخة داي – هيدرو لبيريميدين، وبيريدازين، وبيرازين، و١، ٢، ٣ – ترايازين، و١، ٢، ٤ – ترايازين، و١، ٣، ٥ – ترايازين، وبيريدين وحيث RT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

وفي نموذج، يتم اختيار HET-2B من بيريميدون وبيريدازينون وبيرازينون و١، ٢، ٣ – ترايازينون و١، ٢، ٤ – ترايازينون، ١، ٣، ٥ – ترايازينون وبيريدون وحيث RT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

وفي نموذج آخر، يتم اختيار HET-2B من ثيوبيريميدون وثيوبيريدازينون وثيو بيرازينون وثيو – ١، ٢، ٣ – ترايازينون وثيو – ١، ٢، ٤ – ترايازينون وثيو ١، ٣، ٥ – ترايازينون وثيو بيريدون وحيث RT تكون مثلما تم تحديدها في أي من النماذج أو المظاهر المحددة في هذا الطلب من قبل أو يتم تحديدها فيه فيما بعد.

وفي مظهر محدد جدا، R_1b تكون $-NH(C=W)R_4$ أو (Zd).

وفي أحد المظاهر، R_1b تكون $-NH(C=W)R_4$.

وفي مظهر آخر R_1b تكون (Zd).

وعندما W تكون O، يتم بشكل مناسب اختيار R_4 من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

وعندما W تكون S، يتم بشكل مناسب اختيار R_4 من (C_{1-4}) ألكيل (بها استبدال اختياري بمستبدل واحد أو اثنين أو ثلاثة يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وكلورو وبرومو وفلورو وميثوكسي) و$-N(R_{12})(R_{13})$ و$-OR_4$. وبشكل مناسب جدا، عندما W تكون S، يتم اختيار R_4 من $-NH_2$ و$-NHMe$ و$-OMe$ و$-SMe$ وميثيل.

ويتم في أحد المظاهر اختيار (RTa1) من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو وأزيدو وسيانو ونيترو.

وفي أحد النماذج، يتم بشكل مفضل اختيار RT من مستبدل من المجموعة (RTa1): هيدروجين وهالوجين، و(C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي، و(C_{2-4}) ألكنيل، و(C_{2-4}) ألكينيل، و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل، و(C_{1-4}) ألكيل ثيو، وأمينو، وأزيدو، وسيانو ونيترو؛ أو

المجموعة (RTa2): (C_{1-4}) ألكيل أمينو، وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو، و(C_{2-4}) ألكنيل أمينو؛

المجموعة (RTb1): مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من هيدروكسي، و(C_{1-4}) ألكوكسي، و(C_{1-4}) ألكيل ثيو، وسيانو، وأزيدو؛ أو

المجموعة (RTb1): مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من (C_{2-4}) ألكنيل أوكسي، و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل، و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل؛ وحيث أنه عند كل تواجد لمستبدل RT يحتوي على شق ألكيل أو ألكنيل أو ألكينيل أو سيكلو ألكيل أو سيكلو ألكنيل في (RTa1) أو (RTa2) أو (RTb1) أو (RTb2) يوجد استبدال اختياري في كل تلك الشقوق على ذرة كربون متاحة بمجموعة استبدال واحدة أو اثنين أو ثلاثة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCl وBr وOH وCN.

وفي مظهر آخر، يتم بشكل مفضل اختيار RT من مستبدل من المجموعة:

(RTa1): هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو وأزيدو وسيانو ونيترو؛ أو

(RTb1): مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من هيدروكسي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وسيانو وأزيدو؛

وحيث أنه عند كل تواجد لمستبدل RT يحتوي على شق ألكيل أو ألكنيل أو ألكينيل أو سيكلو ألكيل أو سيكلو ألكنيل في (RTa1) أو (RTb1) يوجد استبدال اختياري في كل تلك الشقوق على ذرة كربون متاحة بمجموعة استبدال واحدة أو اثنين أو ثلاثة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCl وBr وCN.

وفي مظهر آخر، تكون RT بشكل مفضل جدا عبارة عن:

هيدروجين؛ أو

هالوجين، وبالتحديد فلور أو كلورو أو بروم؛ أو

سيانو؛ أو

٥ (C_{1-4}) ألكيل، وبالتحديد ميثيل أو

(C_{1-4}) ألكيل به استبدال أحادي، وبالتحديد فلورو ميثيل، وكلورو ميثيل، وبرومو ميثيل، وسيانوميثيل، وأزيدو ميثيل، وهيدروكسي ميثيل؛ أو

(C_{1-4}) ألكيل به استبدال ثنائي، مثل داي فلورو ميثيل، أو

(C_{1-4}) ألكيل به استبدال ثلاثي، مثل تراى فلورو ميثيل.

١٠ وفي مظهر محدد جدا، يتم اختيار RT من هيدروجين وهالوجين وسيانو و(C_{1-4}) ألكيل وسيانو (C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هالو (C_{1-4}) ألكيل وتراى هالو (C_{1-4}) ألكيل وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو و(C_{1-4}) ألكيل ثيو و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل و (C_{2-4}) ألكينيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل؛

١٥ حيث عند كل تواجد لمستبدل RT يحتوي على شق ألكيل أو ألكنيل أو ألكينيل أو سيكلو ألكيل أو سيكلو ألكنيل يوجد استبدال اختياري بكل من تلك الشقوق على ذرة كربون

متاحة بمستبدل واحد أو اثنين أو ثلاثة أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL وBr وOH وCN.

وفي أحد نماذج هذا المظهر المحدد جدا، يتم اختيار RT من هيدروجين وهالوجين وسيانو و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل، ويتم بشكل مناسب اختيار RT من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وأثينيل وبروبينيل، وبشكل مفضل جدا، يتم اختيار RT من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلورو ميثيل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلانيا حيث يتم اختيار كل من المجموعات A وB وC وRT وR_4 وR_{12}, R_{13} وR_1a وR_1b وR_2a' وR_2b وR_3a وR_6b وR_6b' من المظهر المحدد جدا لتلك المجموعة مثلما سبق وصفها في هذا الطلب من قبل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F ويكون كل من A وB عبارة عن مركبات أوكسازوليدينون، وm = صفر، ويتم اختيار R_1b من OH و–NHCOMe و–NHCO– سيكلو بروبيل و–NH(C=S)OMe و–NHCOOMe–.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F ويكون كل من A وB عبارة عن مركبات

أوكسازوليدينون، وm = صفر، ويتم اختيار R_1b من N(R5)-HET-1A- وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F ويكون كل من A وB عبارة عن مركبات أوكسازوليدينون، وm = صفر، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe- وNHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F ويكون كل من A وB عبارة عن مركبات أوكسازوليدينون، وm = صفر، ويتم اختيار R_1b من N(R5)-HET-1A- وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون إما A أو B عبارة عن

أوكسازوليدينون وتكون الأخرى أيزوكسازولين، وm = صفر ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe- وNHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون إما A أو B عبارة عن أوكسازوليدينون والأخرى تكون أيزوكسازولين، وm = صفر، ويتم اختيار R_1a من N(R_5)-HET-1A - وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ - ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل (به استبدال اختياري) أو تترازول - ٢ - يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أوكسازوليدينون، وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a1، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe- وNHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أوكسازوليدينون؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a1، ويتم اختيار R_1b من N(R_5)-HET-1A - وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ -

ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a1$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من OH وNHCOMe– وNHCO– سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe– وNHCOOMe–.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a1$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من N(R_{5})-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون إما A أو B مركب أوكسازوليدينون وتكون الأخرى أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a1$،

ويتم اختيار R_1b من OH و-NHCOMe و-NHCO- سيكلو بروبيل و-NH(C=S)OMe و-NHCOOMe.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون إما A أو B أوكسازوليدينون وتكون الأخرى أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a1، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (يوجد به استبدال اختياري) أو تترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون، وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a2، ويتم اختيار R_1b من OH و-NHCOMe و-NHCO- سيكلو بروبيل و-NH(C=S)OMe و-NHCOOMe.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a2، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ –

ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (يوجد به استبدال اختياري) أو تترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a2$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe– وNHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركبات أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a2$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من N(R_{5})-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (يوجد به استبدال اختياري) أو تترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون ويكون الآخر مركب أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من

R_1a2، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل و$-NH(C=S)OMe$ و$-NHCOOMe$.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون إما A أو B أوكسازوليدينون وتكون الأخرى أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a2، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A - وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ — ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ — ترايازول — ١ — يل (به استبدال اختياري) أو ترازول — ٢ — يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون، وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a3، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل و$-NH(C=S)OMe$ و$-NHCOOMe$.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a3، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A - وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ —

ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو تترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a3$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من OH وNHCOMe- وNHCO- سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe– وNHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من $R_{1}a3$، ويتم اختيار $R_{1}b$ من N(R_{5})-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو تترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، و$R_{2}b$ و$R_{6}b$ تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون وتكون الأخرى مركب أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار $R_{1}a$ من

R_1a3، ويتم اختيار R_1b من OH و-NHCOMe و-NHCO- سيكلو بروبيل و-NH(C=S)OMe و-NHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a3، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A - وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثيادیازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون وتكون الأخرى مركب أيزوكسازولين، وm = ١، ويتم اختيار R_1a من R_1a3، ويتم اختيار R_1b من OH و-NHCOMe و-NHCO- سيكلو بروبيل و-NH(C=S)OMe و-NHCOOMe-.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون والأخرى تكون مركب أيزوكسازولين؛ وm = ١، ويتم اختيار R_1a من

R_1a3، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (يوجد به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون، وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe– وNHCO– سيكلو بروبيل و–NH(C=S)OMe– و–NHCOOMe.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازوليدينون؛ وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من $N(R_5)$-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٣ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أوكسازولين، وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe– وNHCO– سيكلو بروبيل و–NH(C=S)OMe– و–NHCOOMe.

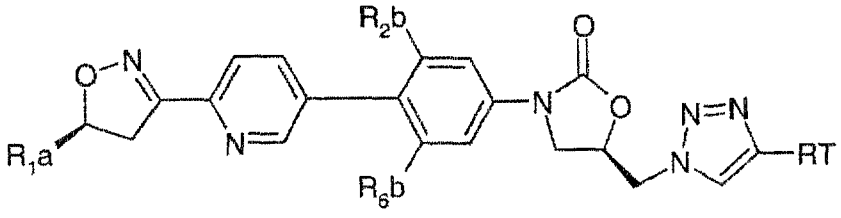
ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون كل من A وB مركب أيزوكسازولين، وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من N(R_5)-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون، وتكون الأخرى مركب أيزوكسازولين، وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من OH وNHCOMe– وNHCO– سيكلو بروبيل وNH(C=S)OMe– وNHCOOMe–.

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH، وR_2b وR_6b تكون بشكل مستقل H أو F، وتكون أي من A أو B مركب أوكسازوليدينون، وتكون الأخرى أيزوكسازولين؛ وm = ٢، ويتم اختيار R_1b من N(R_5)-HET-1A – وHET-2A، وبالتحديد HET-1A مثل أيزوكسازوليل أو ١، ٢، ٥ – ثياديازوليل أو أيزوثيازوليل وHET-2A مثل ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل (به استبدال اختياري) أو ترازول – ٢ – يل.

وفي كل التعريفات السابقة، تكون المركبات المفضلة مثلما هي مبينة في الصيغة (Ia).

ويتم في أحد النماذج توفير مركب له الصيغة (Id) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي:



(Id)

حيث:

٥ R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور،

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هـالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وداي هيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

١٠ ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Id) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إسـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هـالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وتراي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Id) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل و٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢ – ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان –٥- يل و١، ٣ – داى أوكسان – ٢ – يل .

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Id) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

R_1a يتم اختيارها من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل.

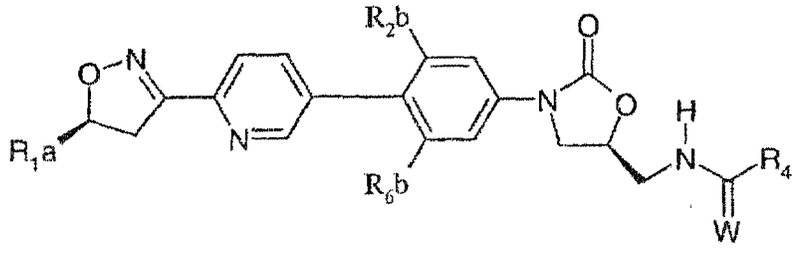
ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Id) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلورو ميثيل؛

R_1a يتم اختيارها من هيدروكسي إيثيل و١، ٢ – داى هيدروكسي إيثيل.

ويتم في نموذج آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ie) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،



(Ie)

حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ie) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،

حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وداى هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وتراي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ie) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،

حيث:

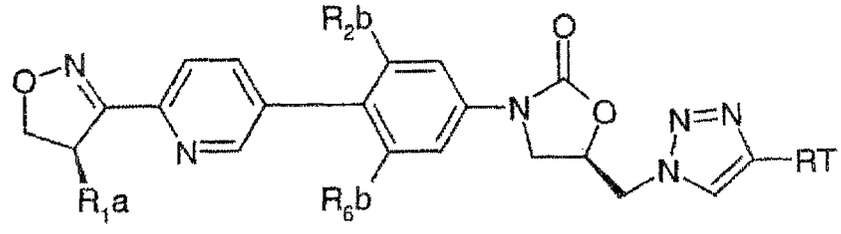
W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_1a يتم اختيارها من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢- أو ٣ – أو ٤ – بـيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (If) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إسـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،



(If)

حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل، وداي هـللو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسـي (C_{2-4}) ألكيـل وداي هيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (If) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إسـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هـالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وتراي هيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (If) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل وداى [(C_{1-4}) ألكوكسـي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل و٣ – داى أوكسولان – ٤ – يـل و٢ – ميثيل –١، ٣ – دايأوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيـل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل و ٢ ، ٢ – داي ميثيـل – ١ ، ٣ – داي أوكسان – ٥ – يل، و١، ٣ – داى أوكسان – ٢ – يل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (If) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلور وميثيل وفلورو ميثيل وكلوروميثيل وبروموميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينل وبروبينيل؛

R_1a يتم اختيارها من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و ٢- أو ٣- أو ٤ – بيويديل (C_{1-4}) الكيل أوكسي ميثيل؛

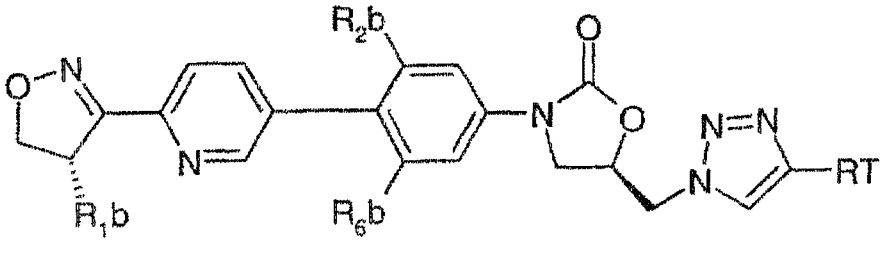
ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (If) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلور وميثيل؛

R_1a يتم اختيارها من هيدروكسي إيثيل و ١ ، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ig) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،



(Ig)

حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هـالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وداى هيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل وتراى هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ig) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إسـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هـالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وداى هيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وتراى هيدروكسـي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ig) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إسـتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

R_1a يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل وداى [(C_{1-4}) ألكوكسـي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل و٣ – داى أوكسولان – ٤ – يـل

و٢ – ميثيل –١، ٣ – داىأوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيـل – ١، ٣ – داى أوكسولان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ - داى أوكسان – ٤ – يل و٢، ٢ – داى ميثيل – ١، ٣ – داى أوكسان – ٤ – يل و ٢ ، ٢ – داي ميثيـــل – ١ ، ٣ – داي أوكسان – ٥ – يل، و١، ٣ – داى أوكسان – ٢ – يل.

٥ ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ig) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـــورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

١٠ R_1a يتم اختيارها من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بـيويديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ig) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

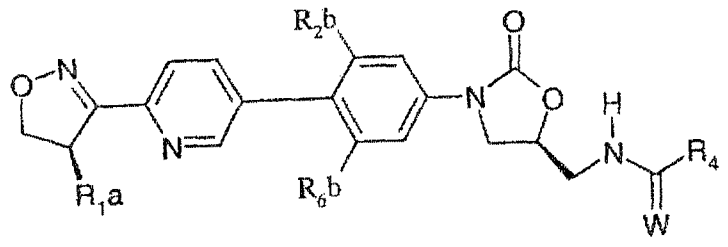
R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

١٥ RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلورو ميثيل؛

R_1a يتم اختيارها من هيدروكسي إيثيل و١، ٢ – داى هيدروكسي إيثيل.

ويتم في نموذج آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ih) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي،

حيث:



(Ih)

W تكون O؛

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_{1a} يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وتراى هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ih) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

W تكون O؛

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_{1a} يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{2-4}) ألكيل وتراي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

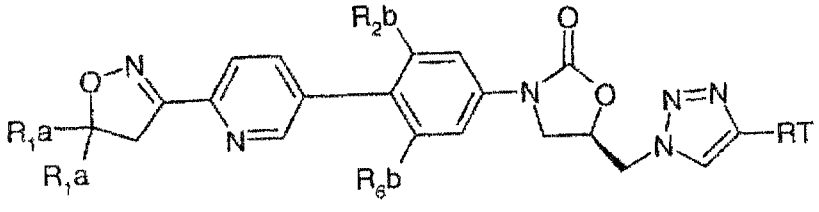
ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ih) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_{1a} يتم اختيارها من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:



(Ij)

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكيل وهالو (C_{1-4}) ألكيل وداي هالو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{2-4}) ألكينيل؛

ويتم بشكل مستقل اختيار كل R_{1a} من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـــورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

ويتم بشكل مستقل اختيار كل R_1a من (C_{1-4}) ألكوكســـي (C_{1-4}) ألكيـــل وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إســتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـــورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

يتم اختيار أحدى R_1a من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيـــل وداي هيدروكســـي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛ و

يتم اختيار R_1a الأخرى من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيـــل وداي [(C_{1-4}) ألكوكســـي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إســتر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وفلورو وميثيل وفلورو ميثيل وكلـــورو ميثيل وبرومو ميثيل وداي فلورو ميثيل وداي كلورو ميثيل وإيثينيل وبروبينيل؛

ويتم اختيار إحدى R_1a من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل، و

ويتم اختيار R_1a الأخرى من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

RT يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلورو ميثيل؛

كل من R_1a يكونان هيدروكسي ميثيل أو تكون كل منهما هيدروكسي إيثيل.

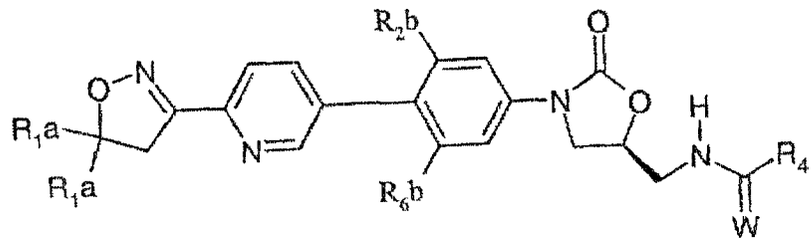
ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Ij) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_1b يتم اختيارها من هيدروجين وكلورو وبرومو وميثيل وفلورو ميثيل؛

تكون أحدى R_1a هيدروكسي ميثيل وتكون الأخرى ميثوكسي ميثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:



(Im)

حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

ويتم بشكل مستقل اختيار كل R_1a من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

ويتم بشكل مستقل اختيار كلا R_1a من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

ويتم اختيار أحدى R_1a من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛ و

يتم اختيار R_1a الأخرى من (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي [(C_{1-4}) ألكوكسي] (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي – هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

W تكون O؛

R_2b وR_6b يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

ويتم اختيار أحدى R_1a من (C_{1-4}) ألكيل وهيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وداي هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل وترای هيدروكسي (C_{1-4}) ألكيل؛ و

يتم اختيار R_{1a} الأخرى من هالو ميثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و٢ – أو ٣ – أو ٤ – بـــيريديل (C_{1-4}) ألكيل أوكسي ميثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

٥

W تكون O؛

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

وتكون كلا R_{1a} عبارة عن هيدروكسي ميثيل أو تكون كل منهما عبارة عن هيدروكســي

١٠ إيثيل.

ويتم في مظهر آخر للاختراع توفير مركب له الصيغة (Im) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، حيث:

W تكون O؛

R_{2b} وR_{6b} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفلور؛

١٥ R_4 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وداي كلورو ميثيل وسيكلو بروبيل؛

وتكون أحدى R_{1a} عبارة عن هيدروكسي ميثيل وتكون الأخرى عبارة عـــن ميثوكســي ميثيل.

وتشتمل المركبات الهامة للاختراع الحالي على كل مركب فـــردي مذكـــور في الأمثلـــة، وخصوصاً الأمثلة أرقام (٢) و(٤) و(٥).

قسم العمليات:

يوفر الاختراع الحالي في مظهر آخر له عملية لتحضير مركب الاختراع أو ملـــح مقبـــول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي. وسيتم إدراك أنه يمكن لمجموعـــات استبدال معينة أن تحتاج لحماية خلال بعض من العمليات التالية لتفـــادي تفاعلـــها غـــير المطلوب. وسيدرك الكيميائي الماهر متى يتطلب الأمر تلك الحماية وكيف يمكـــن وضـــع مجموعات الحماية في مكانها وإزالتها فيما بعد.

وبالنسبة لأمثلة مجموعات الحماية، يراعى الإطلاع على سبيل المثال على واحد من النصوص العامة العديدة المكتوبة عن الموضوع، مثل "مجموعات الحماية في التخليق العضوي" بواســطة تيودورا جرين (الناشر: جون وايلي وأبناءه). ويمكن إنتزاع مجموعات الحماية بأي طريقـــة تقليدية مثلما تم وصف ذلك في المراجع أو مثلما هي معروفة للكيميائي الماهر ووفقـــاً لمـــا يتناسب لإزالة مجموعة الحماية التي نحن بصددها، ويتم اختيار تلك الطرق بحيث تؤثر علـــى إزالة مجموعة الحماية بأقل إضطراب للمجموعات في مكان آخر في الجزئ.

وبالتالي، إذا كانت مواد التفاعل تشتمل على سبيل المثال على مجموعات مثـــل أمينـــو أو كربوكسي أو هيدروكسي، فقد يكون من المفضل حماية المجموعة في بعـــض التفـــاعلات المذكورة في هذا الطلب.

ومجموعة الحماية المناسبة لمجموعة أمينو أو ألكيل أمينو تكون على سبيل المثال مجموعة أسيل، مثل مجموعة ألكانويل كالاسيتيل أو مجموعة ألكوكسي كربونيل مثل مجموعة ميثوكســـي

كربونيل أو إيثوكسي كربونيل أو t – بيوتوكسي كربونيل أو مجموعة أريل ميثوكسي كربونيل مثل بنزيل أوكسي كربونيل أو مجموعة أرويل بنزويل. وتختلف حالات نزع الحماية لمجموعات الحماية السابقة بالضرورة باختيار مجموعة الحماية. وبالتالي، يمكن على سبيل المثال إزالة مجموعة أسيل مثل مجموعة ألكانويل أو ألكوكسي كربونيل أو مجموعة أرويل بالتحلل بالماء على سبيل المثال باستخدام قاعدة مناسبة مثل هيدروكسيد معدني قلوي مثل هيدروكسيد ليثيوم أو صوديوم. وبشكل بديل، يمكن على سبيل المثال نزع مجموعة أسيل مثل مجموعة t – بيوتوكسي كربونيل بالمعالجة بحمض مناسب مثل حمض هيدروكلوريك أو كبريتيك أو فوسفوريك أو حمض تراى فلورو أسيتيك ويمكن على سبيل المثال نزع مجموعة أريل ميثوكسي كربونيل مثل مجموعة بتريل أوكسي كربونيل بالهدرجة على محفز مثل بالاديوم على كربون أو بمعالجة باستخدام حمض لويس مثل بورون تريس (تراى فلورو أسيتات). وتكون مجموعة الحماية البديلة المناسبة لمجموعة أمينو أولية مثل مجموعة الفثالويل التي يمكن نزعها بالمعالجة باستخدام ألكيل أمين مثل داي ميثيل أمينو بروبيل أمين أو باستخدام هيدرازين.

ومجموعة الحماية المناسبة لمجموعة هيدروكسي تكون مثل مجموعة أسيل مثل مجموعة ألكانويل كالاسيتيل أو مجموعة أرويل مثل بترويل أو مجموعة أريل ميثيل مثل بتريل. وتختلف حالات نزع الحماية لمجموعات الحماية السابقة بالضرورة باختيار مجموعة الحماية. وبالتالي، يمكن على سبيل المثال نزع مجموعة أسيل مثل مجموعة ألكانويل أو أرويل بالتحلل بالماء على سبيل المثال مع استخدام قاعدة مناسبة مثل هيدروكسيد مدني قلوي مثل هيدروكسيد ليثيوم أو صوديوم. وبشكل بديل، يمكن على سبيل المثال نزع مجموعة أريل ميثيل مثل مجموعة بتريل بالهدرجة على محفز مثل بالاديوم على كربون.

ومجموعة الحماية المناسبة لمجموعة كربوكسي تكون مثل المجموعة التي تحدث الأسترة مثل مجموعة الميثيل أو الإيثيل التي يمكن على سبيل المثال إزالتها بالتحلل بالماء مع قاعدة مثل هيدروكسيد صوديوم أو مثل مجموعة t- بيوتيل التي يمكن نزعها على سبيل المثال بالمعالجة باستخدام حمض مثل حمض عضوي كحمض تراى فلورو أسيتيك، أو مثل مجموعة البنزيل التي يمكن إزالتها بالهدرجة على سبيل المثال على محفز مثل بالاديوم على كربون. ويمكن أيضاً استخدام راتنجات كمجموعة حماية.

ويمكن نزع مجموعات الحماية عند أي مرحلة مناسبة في التخليق باستخدام تقنيات تقليدية معروفة جيداً في علم الكيمياء.

ويمكن تحضير مركب الاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي بواسطة أي عملية معروفة بقابلية الاستخدام في تحضير مركبات كيميائية متعلقة بها. ويتم توفير تلك العمليات عند استخدامها في تحضير مركب الاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي كخاصية إضافية للاختراع ويتم إيضاحها بالنماذج التمثيلية التالية. ويمكن الحصول على المواد البادئة اللآزمة بالطرق القياسية للكيمياء العضوية (أنظر على سبيل المثال:

Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March or Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie).

ويتم وصف تحضير تلك المواد البادئة ضمن الأمثلة غير المحددة المرفقة. وبشكل بديل، يمكن الحصول على المواد البادئة اللآزمة بطرق مماثلة لتلك الموضحة والتي تكون ضمن المهارة العادية للكيميائي العضوي. ويمكن أيضاً وجود معلومات عن تحضير المواد البادئة اللآزمة أو المركبات ذات الصلة (التي يمكن مواءمتها لتكوين المواد البادئة اللآزمة) في منشورات طلبات

البراءات المحددة، التي يتم فيها تضمين محتويات أقسام العمليات المناسبة بالإشارة إليها في هذا الطلب، مثل الطلب الدولي رقم WO 94-13649 والطلب الدولي رقم WO 98-54161 والطلب الدولي رقم WO 99-64416 والطلب الدولي رقم WO 99-64417 والطلب الدولي رقم WO 00-21960 والطلب الدولي رقم WO 01-40222.

وسيكون الكيميائي العضوي الماهر قادر على استخدام وموائمة المعلومات المتضمنة والمشار إليها في المراجع السابقة والأمثلة المرفقة فيها وأمثلة هذا الطلب أيضاً للحصول على المواد البادئة اللآزمة وعلى النواتج المطلوبة. فعلى سبيل المثال، سيكون الكيميائي الماهر قادر على استخدام معلومات هذا الطلب في مركبات لها الصيغة (I) التي يوجد فيها مجموعتي فينيل مركزيتين (أي، عندما تكون مجموعة C عبارة عن مجموعة D) في تحضير مركبات يتم فيها تمثيل مجموعة C بأي من المجموعات من E إلى O مثلما تم تحديد ذلك من قبل في هذا الطلب. وبشكل مماثل، سيكون الكيميائي الماهر قادر في العمليات الموضحة فيما بعد على استخدام المعلومات حسب ما يلزم لتحضير مركبات تكون فيها كلا الحلقتين A وB على سبيل المثال أيزوكسازولين وتلك المركبات التي تكون فيها أحدى الحلقتين A وB عبارة عن أيزوكسازولين والآخرى أوكسازوليدينون.

وبالتالي، يوفر الاختراع الحالي أيضاً مركبات الاختراع وأملاح مقبولة صيدلانياً وإسترات منها قابلة للتحلل بالماء في الكائن الحي، ويمكن تحضيرها بالعمليات من (أ) إلى (ك)، وإجراء التالي إذا لزم الأمر:

١) نزع أي مجموعات حماية،

٢) تكوين عقار أولي (مثل إستر قابل للتحلل في الكائن الحي)، و/أو

٣) تكوين ملح مقبول صيدلانياً؛

حيث تكون العمليات المذكورة من (أ) إلى (ك) كالتالي (حيث تكون المتغيرات مثلما سبق تحديدها ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك بطريقة أخرى):

أ) بتعديل مستبدل أو إدخال مستبدل على مركب آخر للاختراع باستخدام أساليب الكيمياء القياسية (أنظر على سبيل المثال:

Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees or Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March or Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie));

مثل:

- يمكن تحويل مجموعة أسيل أمينو إلى مجموعة ثيو أسيل أمينو؛

- يمكن تحويل مجموعة أسيل أمينو أو مجموعة ثيو أسيل أمينو إلى مجموعة أسيل أمينو أخرى أو ثيو أسيل أمينو أو مجموعة حلقية غير متجانسة مثل ترازوليل أو ثيازوليل أو مجموعة أمينو حلقية غير متجانسة (بها استبدال اختياري أو محمية على ذرة الأمينو – نيتروجين) أو مجموعة حلقية غير متجانسة متصلة من خلال نيتروجين (بها استبدال اختياري على كربون بخلاف الكربون المجاور لذرة النيتروجين المتصلة، مثل مجموعة ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل بها استبدال في الموضع – ٤ بشكل اختياري، أو مجموعة أميدينو، وتحدث تلك التحويلات لمجموعة الأسيل أمينو إما بشكل مباشر أو من خلال التوسط لمشتق واحد أو أكثر مثل مجموعة أمينو؛

- يمكن تحويل مجموعة أسيل أوكسي إلى مجموعة هيدروكسي أو إلى المجموعات التي يمكن الحصول عليها من مجموعة هيدروكسي (إما بشكل مباشر أو من خلال التوسط لمجموعة هيدروكسي)؛
- يمكن تحويل ألكيل هاليد مثل ألكيل بروميد أو ألكيل يوديد إلى ألكيل فلوريد أو نيتريل؛
- يمكن تحويل ألكيل سلفونات مثل ألكيل ميثان سلفونات إلى ألكيل فلوريد أو نيتريل؛
- يمكن تحويل مجموعة ألكيل ثيو مثل ميثيل ثيو إلى مجموعة ميثان سلفينيل أو ميثان سلفونيل؛
- يمكن تحويل مجموعة أريل ثيو مثل فينيل ثيو إلى مجموعة بنزين سلفينيل أو بنزين سلفونيل؛
- يمكن تحويل مجموعة أميدينو أو جوانيدينو إلى مدى لمركبات ١، ٣ — ديازول و١، ٣ — دايازين بها استبدال في الموضع — ٢؛
- يمكن على سبيل المثال تحويل مجموعة أمينو إلى أسيل أمينو أو ثيو أسيل أمينو مثل أسيتاميد (به استبدال اختياري) أو ألكيل — أو داي ألكيل — أمينو ومن ثم إلى مجموعة أخرى لمشتقات N — ألكيل أمين أو سلفونيل أمينو أو سلفينيل أمينو أو أميدينو أو جوانيدنيو أو أريل أمينو أو أريل أمينو غير متجانس أو مجموعة حلقة غير متجانسة متصلة بذرة - N مثل مجموعة ١، ٢، ٣ — ترايازول — ١ — يل بها استبدال اختياري في الموضع — ٤؛
- يمكن تحويل مجموعة هاليد أريل — أو أريل غير متجانس مثل كلوريد أريل أو أريل غير متجانس أو بروميد أو يوديد باقتران بمساعدة معدن انتقالي، وخصوصا اقتران

بمساعدة Pd(0) إلى مجموعة من مجموعات ألكنيل أريل أو أريل غير متجانس أو ألكينيل أو أسيل أو ألكيل ثيو أو مجموعات أريل أو أريل غير متجانس بها استبدال بألكيل – أو داي ألكيل أمينو؛

- يمكن تحويل مجموعة سلفونات أريل – أو أريل غير متجانس مثل تراى فلورو ميثلن سلفونات أريل – أو أريل غير متجانس باقتران بمساعدة معدن انتقالي، وخصوصاً اقتران بمساعدة Pd(0) إلى مجموعة من مجموعات ألكنيل أريل أو أريل غير متجانس أو ألكينيل أو أسيل أو ألكيل ثيو أو مجموعات أريل أو أريل غير متجانس بها استبدال بألكيل – أو داي ألكيل أمينو؛

- يمكن تحويل مجموعة هاليد أريل – أو أريل غير متجانس مثل كلوريد أريل أو أريل غير متجانس أو بروميد أو يوديد بإقتران بمساعدة معدن انتقالي، وخصوصاً باقتران بمساعدة Pd(0) إلى مجموعة تراى ألكيليتين أو داي ألكيل بورونات أو تراى ألكوكسي سيليل أو مجموعات أريل به استبدال أو أريل غير متجانس مفيدة كمركبات وسيطة لتخليق مركبات الاختراع؛

- يمكن على سبيل المثال تحويل مجموعة أزيدو إلى ١، ٢، ٣ – تراى أزوليل أو أمين ومن ثم بالطرق التي تكون معروفة جيداً في الفن إلى أي مدى لمشتقات أمين عامة، مثل أسيل أمينو مثل مجموعة أسيتاميدو؛

- يمكن تحويل مجموعة حمض كربوكسيلي إلى تراى فلورو ميثيل أو هيدروكسي ميثيل أو ألكوكسي كربونيل أو أمينو كربونيل به استبدال اختياري على مجموعات نيتروجين أو فورميل أو أسيل؛

- يمكن تحويل مجموعة سيانو إلى تترازول أو إيميدات أو أميدين أو أميدرازون أو N – هيدروكسي أميدرازون أو أميد أو ثيوأميد أو إستر أو حمض ومن ثم بالطرق التي

تكون معروفة جيداً في الفن إلى أي مجموعة من الحلقات غير المتجانسة المشتقة من مشتقات النيتريل؛

- يمكن تحويل مجموعة هيدروكسي على سبيل المثال إلى ألكوكسي وسيانو وأزيدو وألكيل ثيو وكيتو وأوكسيمينو وفلورو وبرومو وكلورو ويودو وألكيل – أو أريل سلفونيل أوكسي مثل تراى فلورو ميثان سلفونات أو ميثان سلفونات أو توسيل سلفونات وسيليل أوكسي وأسيل أمينو أو ثيو أسيل أمينو مثل أسيتاميد (به استبدال اختياري أو محمي على ذرة الأميدو نيتروجين) أو أسيل أوكسي مثل أسيتوكسي، وفوسفينو- أوكسي، وأمينو حلقي غير متجانس (به استبدال اختياري أو محمي على ذرة الأمينو – نيتروجين) مثل أيزوكسازول – ٣ – يل أمينو أو ١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل أمينو، وحلقة غير متجانسة متصلة من خلال نيتروجين (بها استبدال اختياري على كربون بخلاف ذرة الكربون المجاورة لذرة حلقة نيتر وجين الارتباط) مثل ١، ٢، ٣- ترايازول – ١ – يل به استبدال اختياري عند الموضع – ٤ أو أميدينو مثل مجموعة ١ – (N – سيانو إيمينو) إيثيل أميني، وتحدث تلك التحولات لمجموعة الهيدروكسي بشكل مباشر (بالأسيلة على سبيل المثال أو بتفاعل Mitsunobu) أو من خلال وساطة مشتق واحد أو أكثر (مثل مسيلات أو أزيد)؛

- يمكن تحويل مجموعة سيليل أوكسي إلى مجموعة هيدروكسي أو إلى المجموعات التي يمكن الحصول عليها من مجموعة هيدروكسي (سواء بشكل مباشر أو من خلال وساطة مجموعة هيدروكسي)؛

- يمكن تحويل مجموعة كيتو إلى مجموعة هيدروكسي أو ثيوكربونيل أو أوكسيمينو أو داي فلورو؛

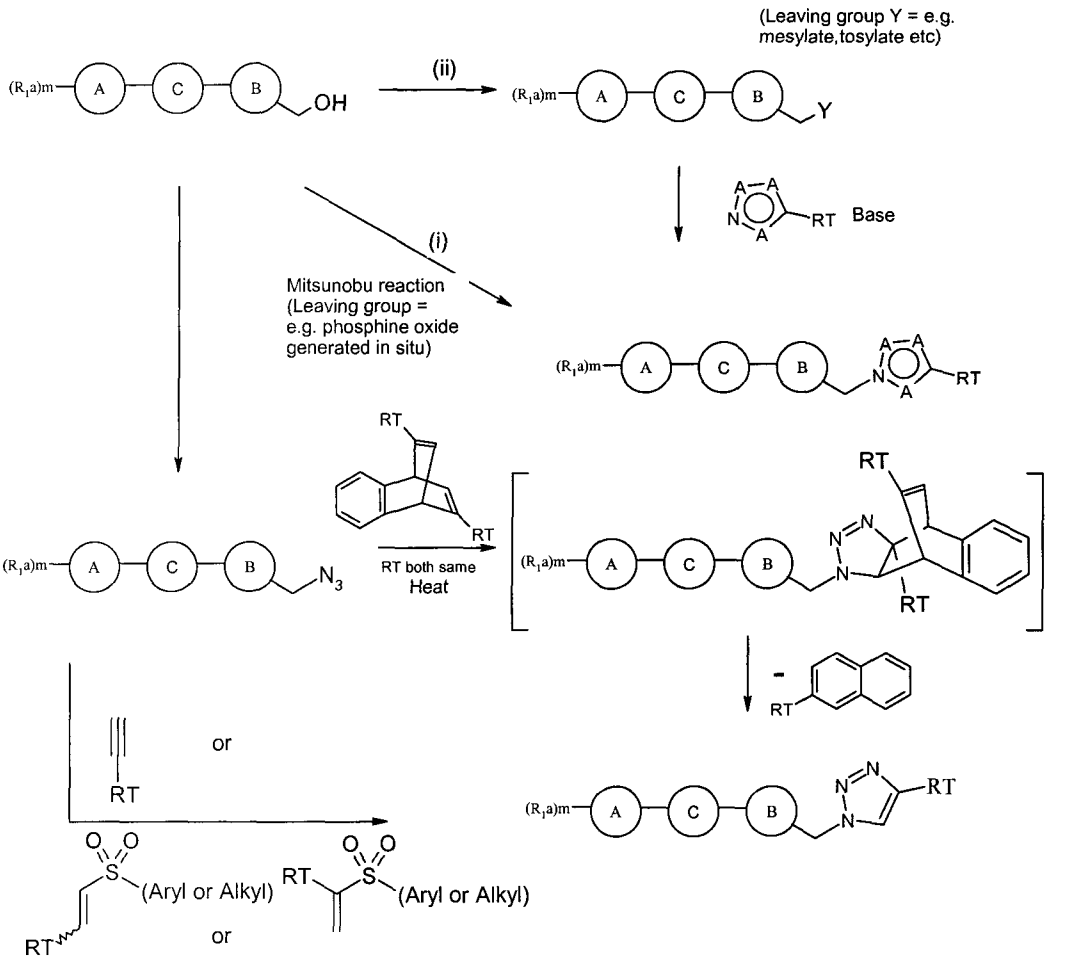
- يمكن تحويل مجموعة نيترو إلى مجموعة أمينو ومن ثم بالطرق التي تكون معروفة جيداً في الفن إلى أي مجموعة من مشتقات الأمين العامة مثل أسيل أمينو مثل مجموعة أسيتاميدو؛

- يمكن تحويل حلقة C' عطرية بها استبدال اختياري أو عطرية غير متجانسة إلى حلقة C' عطرية أخرى أو عطرية غير متجانسة بإدخال مجموعة استبدال جديدة (R_2a إلى R_6a أو R_2a' أو R_6a') أو بإعادة توظيف مجموعة الاستبدال الموجودة (R_2a إلى R_6a أو R_2a' أو R_6a')؛

- يمكن تحويل مجموعة أمينو حلقية غير متجانسة (بها استبدال اختياري أو محمية على ذرة الأمينو — نيتروجين) إلى مجموعة أمينو حلقية غير متجانسة أخرى (بها استبدال اختياري أو محمية على ذرة الأمينو — نيتروجين) بإعادة توظيف مثلما يكون ذلك بالحماية أو نزع الحماية لذرة الأمينو — نيتروجين؛ بإدخال مستبدل حلقي جديد أو بإعادة التوظيف للمستبدل الحلقي الموجود؛

- يمكن تحويل مجموعة حلقية غير متجانسة متصلة من خلال نيتروجين (بها استبدال اختياري على كربون بخلاف ذرة الكربون المجاورة لذرة حلقة نيتروجين الارتباط) إلى مجموعة حلقية غير متجانسة أخرى متصلة من خلال نيتروجين (بها استبدال اختياري على كربون بخلاف ذرة الكربون المجاورة لذرة حلقة نيتروجين الارتباط) بإدخال مستبدل حلقي جديد أو بإعادة توظيف مستبدل الحلقة الموجود، مثلما يكون ذلك بتعديل مستبدل الموضع — ٤ لمجموعة ١، ٢، ٣ — ترايازول — ١ — يل بها استبدال في الموضع — ٤؛

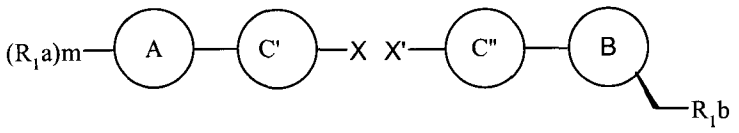
ويتم على سبيل المثال بالمخططات إيضاح أمثلة مأخوذة من طرق التحويل لمجموعة هيدروكسي إلى مجموعة ترايازول بها استبدال اختياري.



ويتم أيضا بالعمليات (و) و(ز) و(ح) إيضاح أمثلة مأخوذة من طرق انتقائية نطاقية، تستمر تحت ظروف معتدلة جداً.

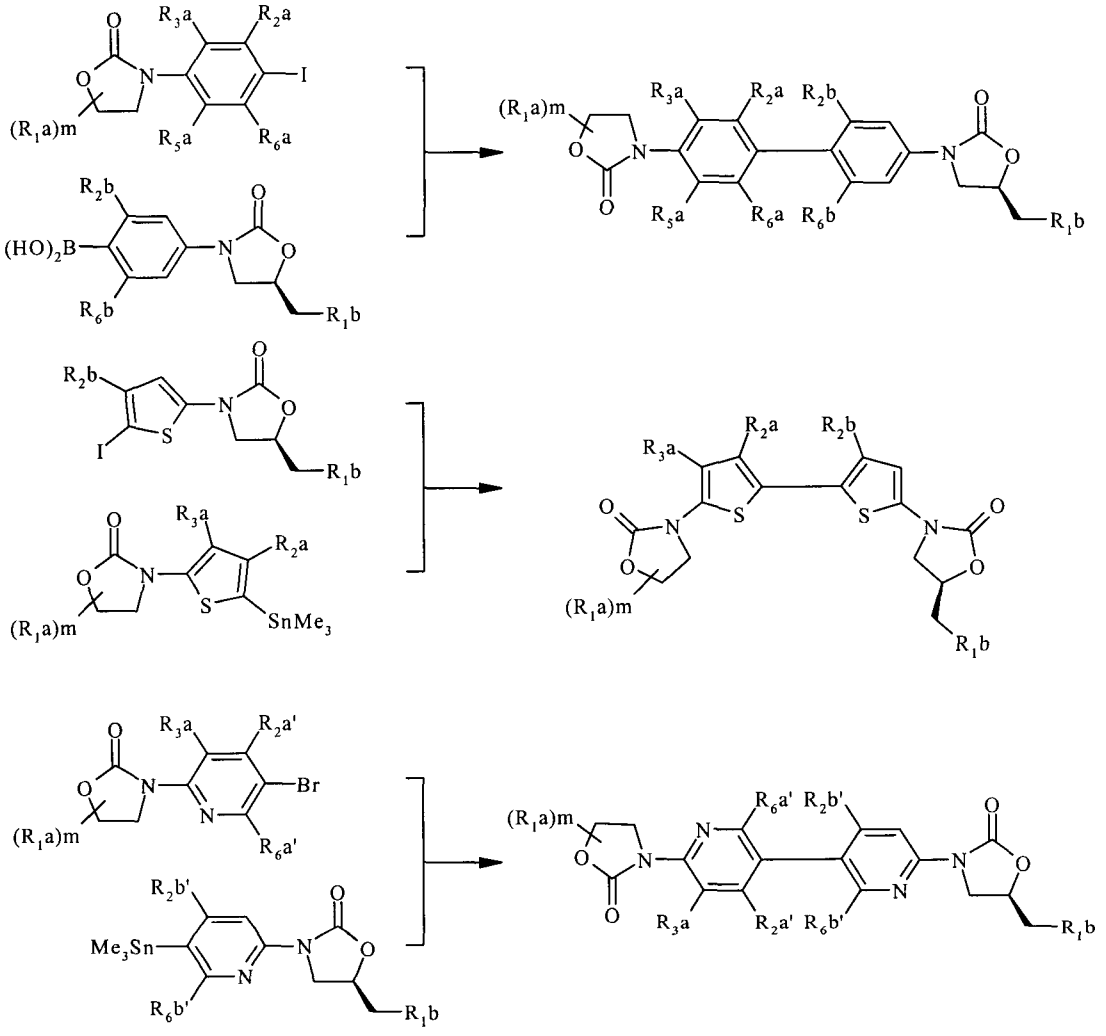
ب) بتفاعل جزئ لمركب له الصيغة (IIa) (حيث X تكون مجموعة تاركة مفيدة في اقتران بالاديوم، مثل بورونات وترای میثیل قصدیر ویودو وبرومو) مع جزيئات لمركب له الصيغة (IIb) (حيث X' تكون مجموعة تاركة مفيدة في اقتران بالاديوم، مثل بورونات وترای میثیل قصدیر ویودو وبرومو) حيث يتم اختيار X و'X لتحل رابطة أريل – أريل أو أريل – أريل غير متجانس – أريل أو أريل غير متجانس – أريل غير متجانس محل الروابط أريل – X (أو أريل غير متجانس – X) وأريل – 'X (أو أريل غير متجانس – 'X). وتعتبر تلك الطرق معروفة بشكل جيد حالياً، أنظر على سبيل المثال:

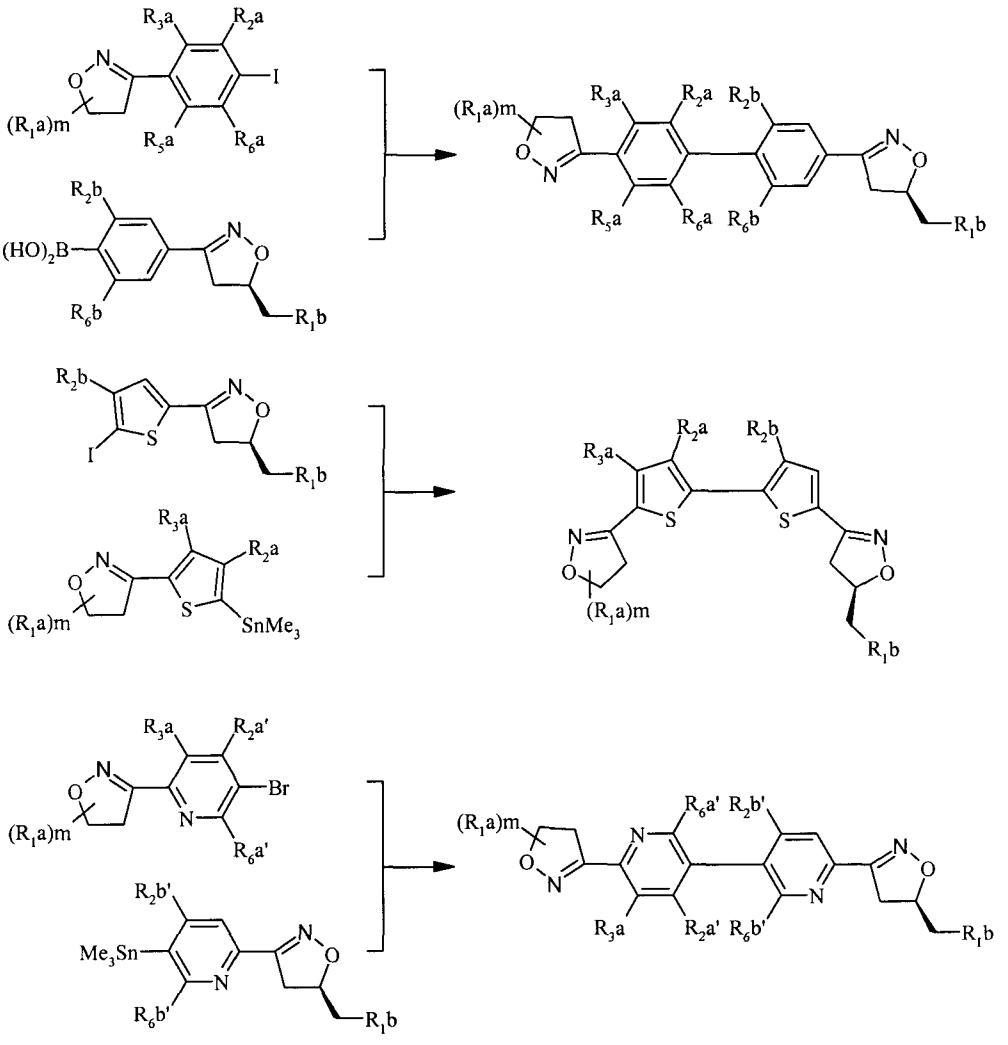
J.K. Stille, *Angew Chem. Int. Ed. Eng.*, **1986**, *25*, 509-524; N. Miyaura and A Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483, D. Baranano, G. Mann, and J.F. Hartwig, *Current Org. Chem.*, **1997**, *1*, 287-305, S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 54 **1998**, 263-303, and P.R. Parry, C. Wang, A.S. Batsanov, M.R. Bryce, and B. Tarbit, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7541-7543;



(IIb) (IIa)

يمكن اختيار المجموعات التاركة X و'X بحيث تكون متشابهة وتؤدي إلى جزيئات متماثلة لهـا الصيغة (I) أو مختلفة ومختارة لتؤدي إلى جزيئات متماثلة أو غير متماثلة لها الصيغة (I)؛ مثل:

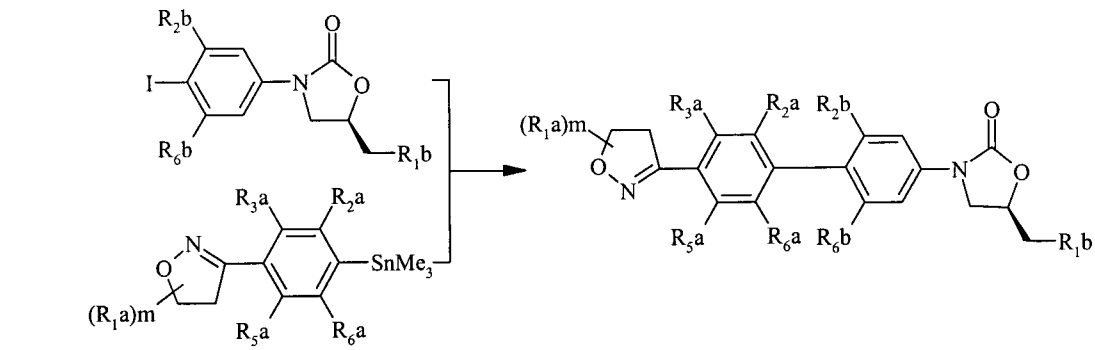


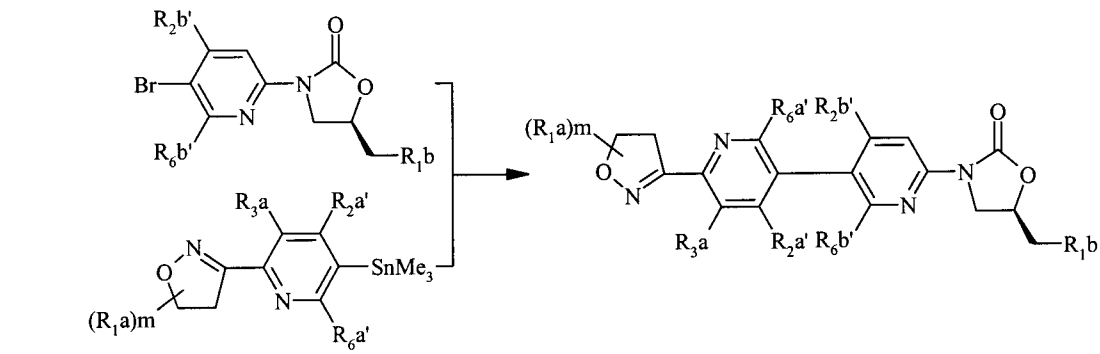


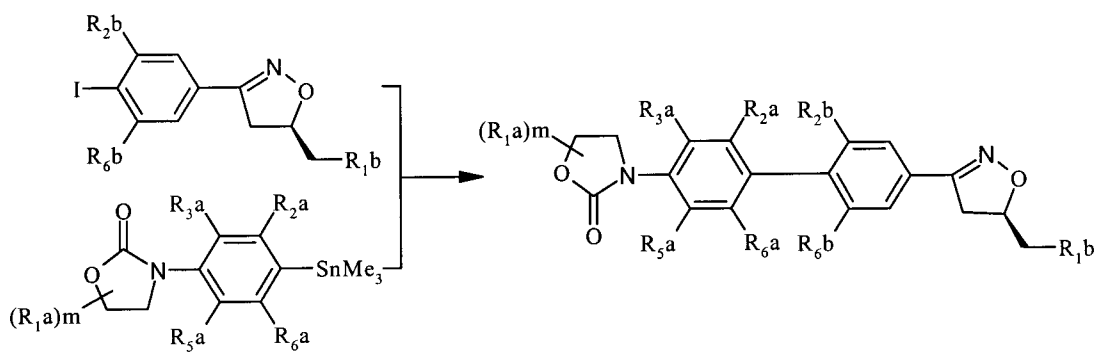
وعلى نحو متشابه، يمكن تطبيق هذه الخواص الكيميائية على جزيئين متباينين لهما الصيغة (II) مثل تلك التي لا تكون الحلقة A فيها مماثلة للحلقة B، حيث يتم بشكل مناسب اختيار X لتؤدي إلى إقتران غير متماثل بحيث تحل رابطة أريل – أريل أو أريل غير متجانس – أريل أو أريل غير متجانس – أريل غير متجانس محل روابط أريل - X (أو أريل غير متجانس - X) وأريل – X' (أو أريل غير متجانس – X')؛

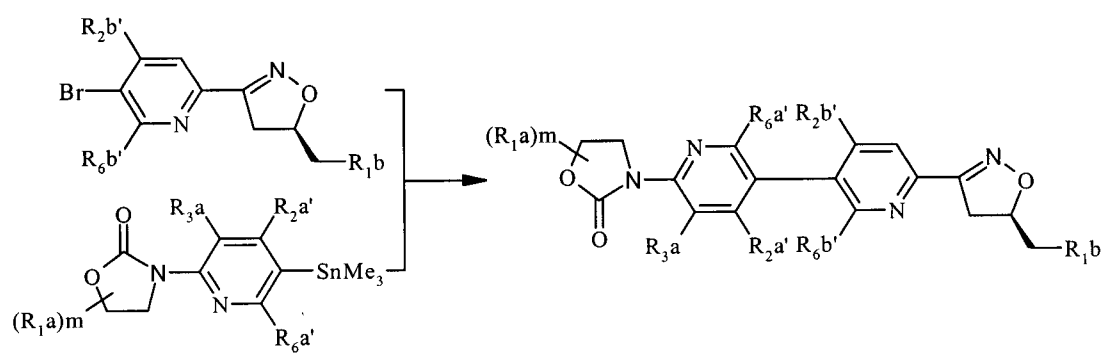
٥

مثل:



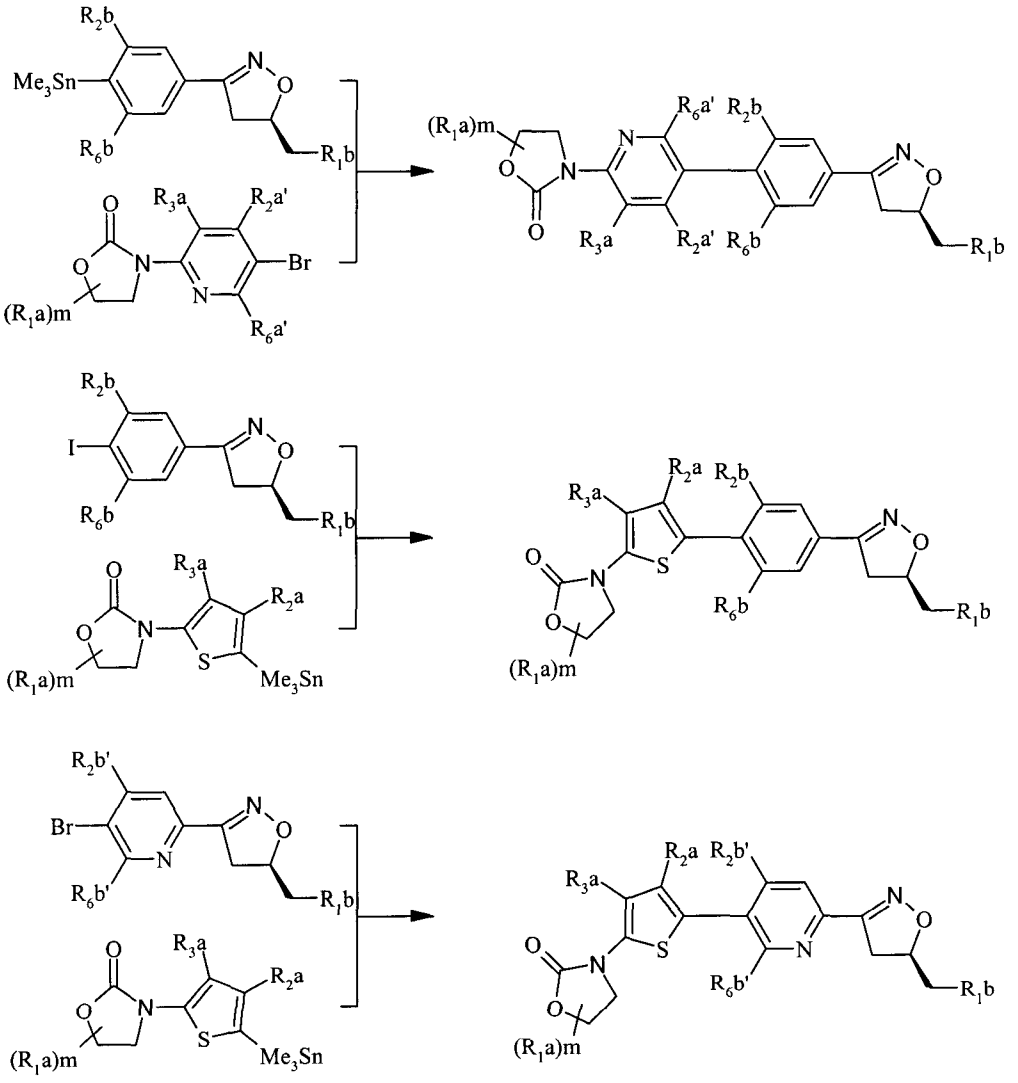






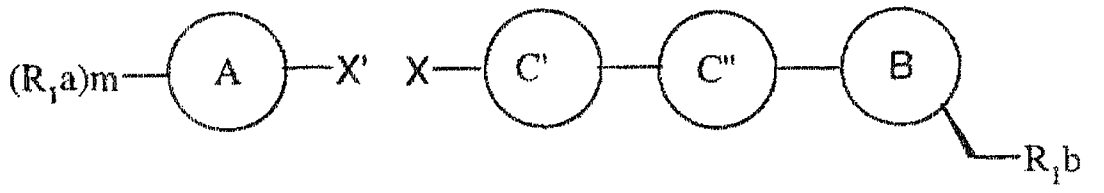
أن تحل رابطة أريل غير متجانس محل رابطي أريل مختلفين - X (أو أريل غير متجـــانس — X) ورابطة أريل —X' (أو أريل غير متجانس — X')؛

مثل:



- ويمكن تحضير مركبات الأريل أيزوكسازولين والأريل أوكسازوليدينون المطلوبة باعتبارهـــا كواشف للعملية (b) أو كمركبات وسيطة لتحضير كواشف للعملية (b) بطرق عضويـــة معيارية، مثلما يكون ذلك بطرق مماثلة لتلك المبينة في أقسام العمليات (C) و(h). وتعتـــبر طرق الإدخال والتحويل البيني للمجموعات X و'X معروفة جيداً في الفن؛

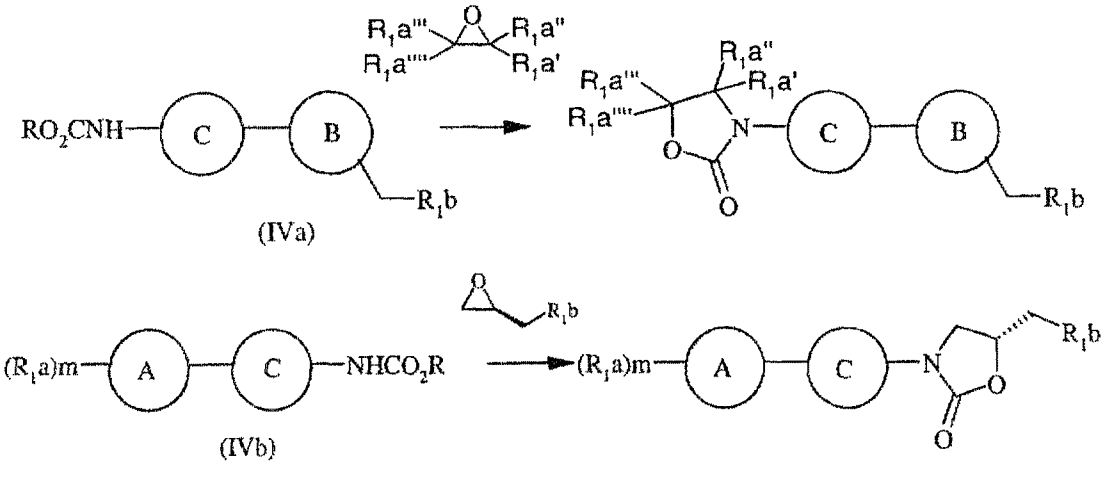
ج) بتفاعل مركب له الصيغة (IIIa) مع مركب له الصيغة (IIIa):



(IIIa) (IIIb)

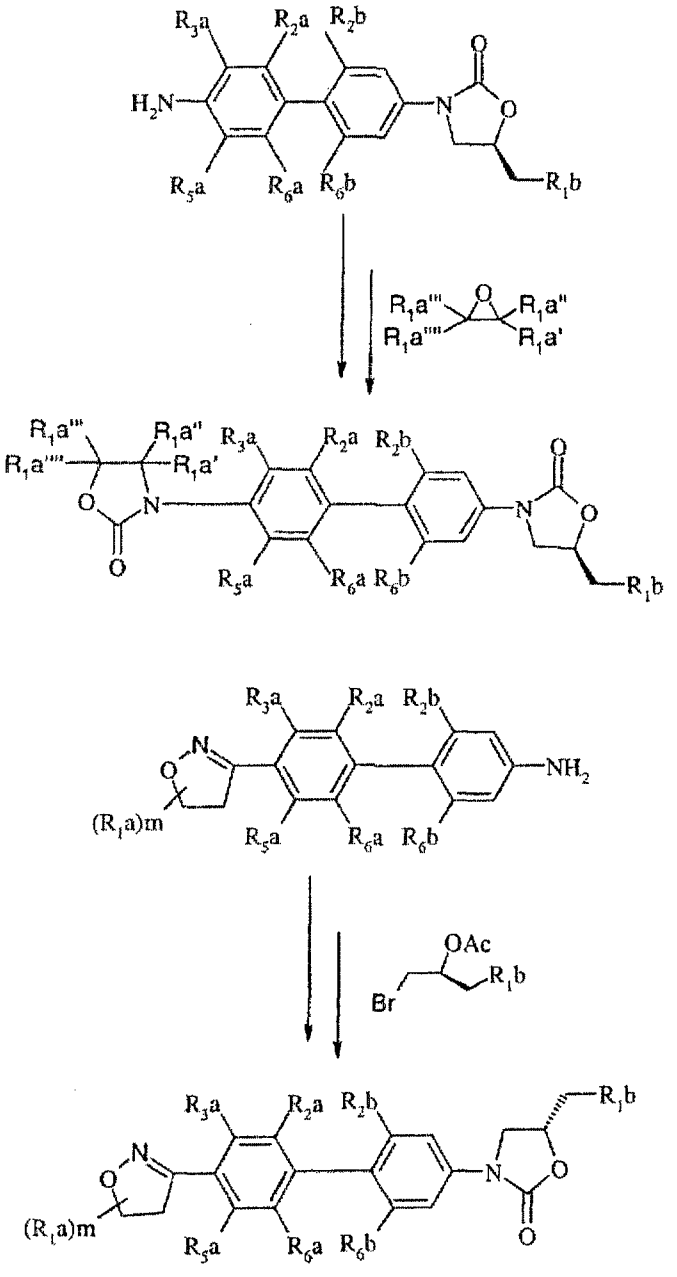
حيث X و'X تكون مستبدلات قابلة للاحلال – مثل كلوريد أو بروميد أو يوديد أو ترای فلورو ميثيل سلفونيل أوكسي أو ترای ميثيل ستانيل أو بقية حمض بورونيك، وحيث يتم اختيار المستبدلات X و'X لتكون أزواج مكملة لمستبدلات معروفة في الفن لتكون مناسبة كركائز مكملة لتفاعلات إقتران محفزة بمعادن انتقالية مثل بالاديوم (0)؛

د) بتفاعل مشتق باي أريل (غير متجانس) له الصيغة (IVa) أو (IVb) من كربامات مع أوكسيران به استبدال بشكل مناسب (حيث صفر أو ١ أو ٢ لـ R_1a' – R_1a'''' تكون مستبدلات كما تم تحديدها بالنسبة لـ R_1a والبقية تكون هيدروجين) لتكوين حلقة أوكسازوليدينون عند موضع الأريل غير المطور؛

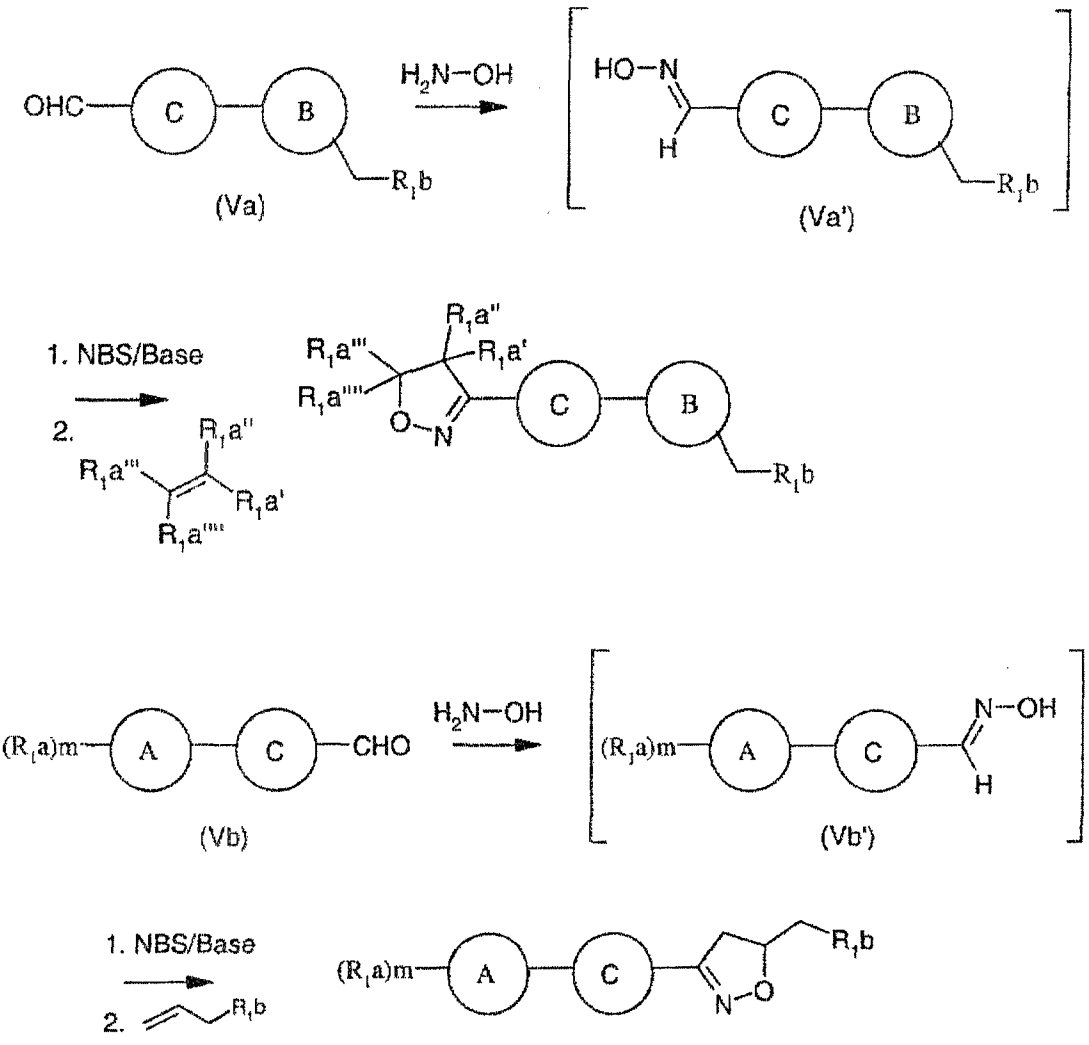


والاختلافات في هذه العملية التي تحل فيها الأيزوسيانات أو الأمين محل الكربامات و/أو التي يحل فيها الكاشف المكافئ C-X (R_1a') (R_1a'') C (R_1a''') (O – محمي بشكل اختيـــــاري) (R_1a''') أو CH_2CH-X (O – محمي بشكل اختياري) CH_2R_1b محل الأوكسيران حيـــــث X تكون مجموعة قابلة للإزاحة، تعتبر أيضاً معروفة جيداً في الفن؛

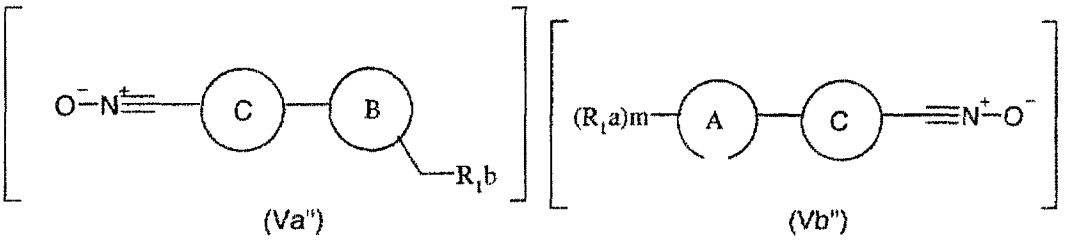
٥ مثل:



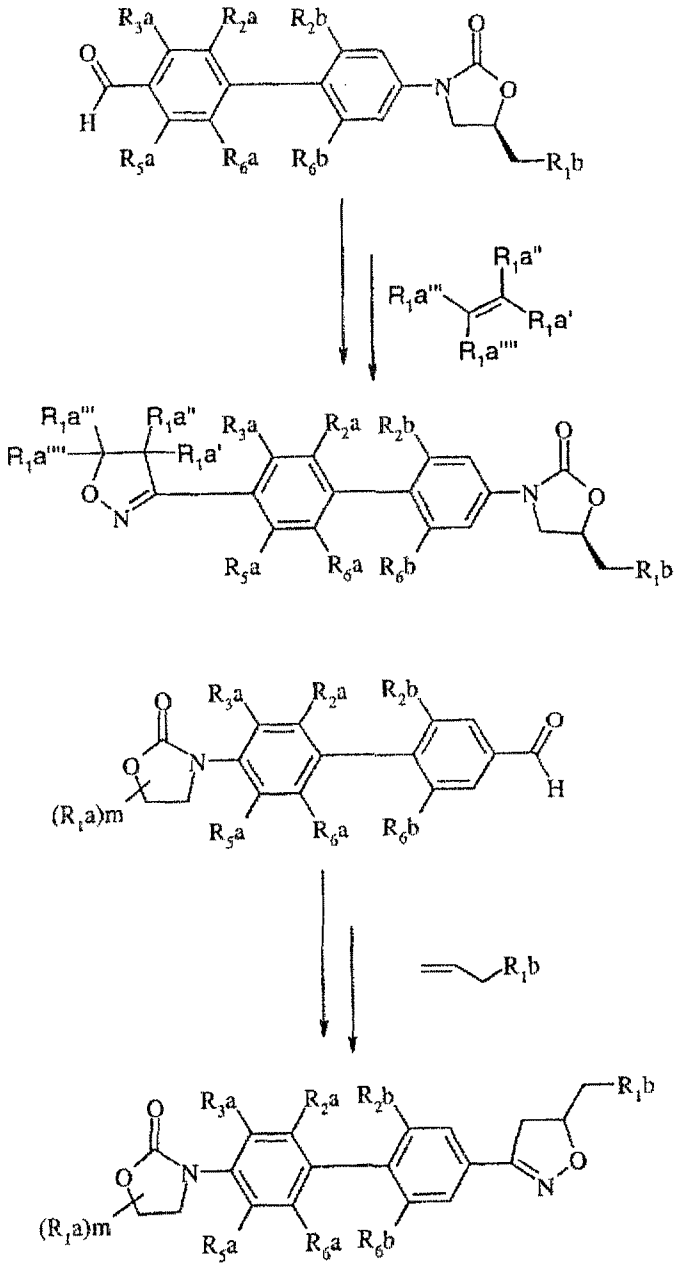
هـ) بتفاعل مشتق باي أريل (غير متجانس) له الصيغة (Va) أو (Vb) لتكوين حلقة أيزوكسازولين عند موضع الأريل غير المطور؛



والاختلافات في هذه العملية التي يتم فيها الحصول على المركب الوسيط المتفاعل (أكسيد نيتريل له الصيغة "Va أو "Vb) بطريقة أخرى خلاف أكسدة أوكسيم له الصيغة (Va') أو (Vb')، تعتبر معروفة جيداً في الفن؛



فعلى سبيل المثال، تعطى أكسدة باي فينيل كربوكسالدهيد أوكسيم في وجود مشتق أليل به استبدال بشكل مناسب أيزوكسازولين له الصيغة البنائية المطلوبة؛

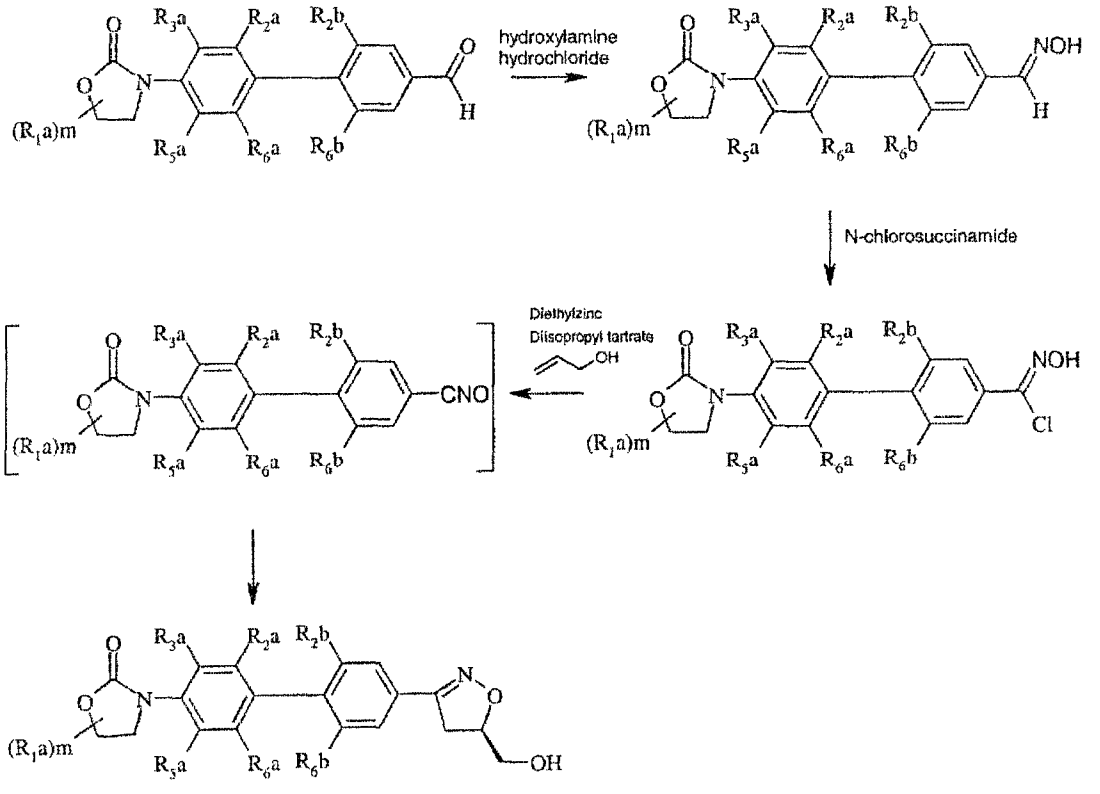


ولقد تم تحقيق تخليق إنتقائي تشاكلي لمركب ٢ – أيزوكسازولين عن طريق إضافة حلقية غير متماثلة لأكاسيد نيتريل إلى أوليفينات باستخدام إضافات كيرالية، فمثلاً عندما يكون الكحول عبارة عن كحول أليل، فإنه يمكن الحصول على الخواص الكيميائية الفراغية المطلوبة عند الحلقة B بتفاعلات منفذة في وجود (R، R) – داي أيزو بروبيل طرطرات (أو (S، S) – داي أيزو بروبيل طرطرات تعتمد على الخواص الكيميائية الفراغية المطلوبة كإضافة كيرالية .Yutaka Ukaji *et al. Chem. Letters*, **1993**, 1847-1850).

ويمكن أيضاً استخدام إضافات كيرالية أخرى مع أولفينات أخرى (أنظر على سبيل المثال:

Takahiko Akayama et al., Tet. Letters, 1992, 33, 5763-5766; and Jeffrey Stack et al., Tetrahedron, 1993, 49, 995-1008

والمراجع الموجودة فيها .



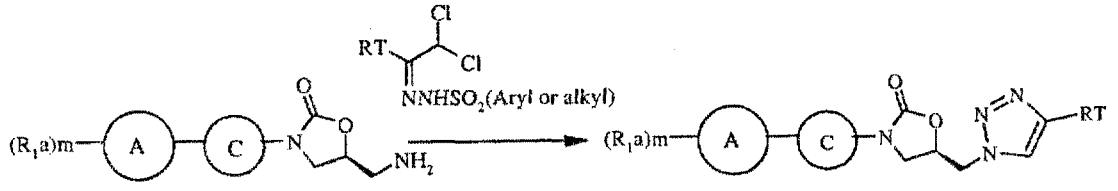
(و) وبالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال اختياري، يمكن عمل مركبات لها الصيغة (I) بإضافة حلقية عن طريق الأزيد (حيث Y في الصيغة (II) تكون

أزيد على سبيل المثال) مع أسيتيلينات أو مع مكافئات أسيتيلين مثل سيكلوهكسل- ١، ٤ – داينات أو إيثيلينات بها استبدال اختياري تحمل مستبدلات قابلة للإزالة مثل أريل سلفونيل؛

(ز) وبالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال في الموضع – ٤ لها الصيغة (I)، فإن هذه المركبات يمكن عملها بتفاعل مركبات أمينو ميثيل أوكسازوليدينون مع مركبات ١، ١ – داى هالو كيتون سلفونيل هيدرازون

(Sakai, Kunihazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, *1986*, 179-183; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hido, Noboko EP 103840 A2 19840328);

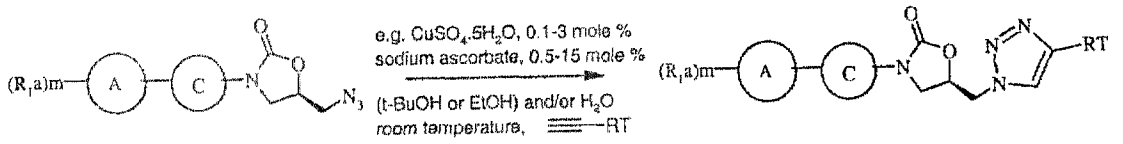
؛ مثل:



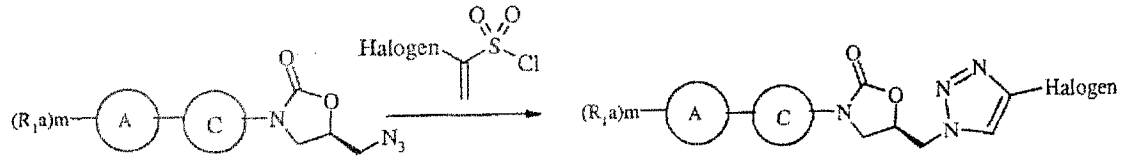
(ح) وبالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال في الموضع – ٤ لها الصيغة (I)، فإن هذه المركبات يمكن عملها أيضاً بتفاعل مركبات أزيدو ميثيل أوكسازوليدينون مع الكينات طرفية باستخدام تحفيز CU له الصيغة (I) في محلول كحولي مائي على سبيل المثال عند درجات الحرارة المحيطة للحصول على مركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول

(V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, and K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599);

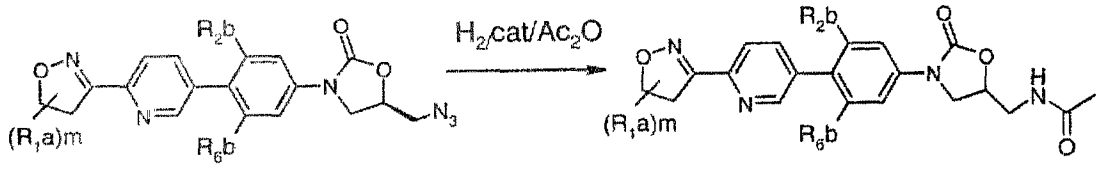
مثل:



(ي) وبالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول مهلجنة عند الموضع – ٤ لها الصيغة (I)، فإن هذه المركبات يمكن عملها أيضاً بتفاعل مركبات أزيدو ميثيل أوكسازوليدينون مع كلوريدات هالو فينيل سلفونيل عند درجة حرارة بين صفر مئوية و١٠٠ مئوية إما نقية أو في مخفف خامل مثل كلورو بترين أو كلورو فورم أو داي أوكسان؛ مثل:



التقليدية المذكورة في الفن السابق، أنظر على سبيل المثال الطلب الدولي رقم WO 97/37985 لـ Upjohn؛ أو ما يتم إيضاحه أدناه على سبيل المثال:



ويعتبر نزع أي مجموعات حماية وتشكيل لملح مقبول صيدلانياً و/أو تشكيل لإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي ضمن مهارة الكيميائي العضوي العادي الذي يستخدم تقنيات قياسية. وعلاوة على ذلك، يتم على سبيل المثال توفير تفاصيل عن تلك الخطوات، مثل تحضير عقاقير أولية كإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي في القسم السابق عن تلك الإسترات.

وعندما يتطلب الأمر صورة فعالة ضوئياً لمركب الاختراع، فإنه يمكن الحصول عليها بتنفيذ أحد الإجراءات السابقة التي تستخدم مادة بادئة فعالة ضوئياً (متشكلة على سبيل المثال بتأثير حثى غير متماثل لخطوة تفاعل مناسبة) أو بتحليل الصورة الراسمية للمركب أو المركب الوسيط باستخدام إجراء قياسي أو بواسطة فصل كروماتوجرافي لمزدوجات التجاسم (عند إنتاجها). ويمكن أيضاً للتقنيات الإنزيمية أن تكون مفيدة في تحضير مركبات و/أو مركبات وسيطة فعالة ضوئياً.

وبشكل مماثل، عندما يتطلب الأمر أيزومر نطاقي نقي لمركب الاختراع، فيمكن الحصول عليه بتفيذ أحدى الإجراءات السابقة التي تستخدم أيزومر نطاقي كمادة بادئة أو بتحليل خليط الأيزومرات النطاقية أو المركبات الوسيطة باستخدام إجراء قياسي.

وطبقاً لخاصية أخرى للاختراع، يتم توفير مركب للاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي للاستخدام في طريقة لعلاج الجسم البشري أو الحيواني بالمداواة.

وطبقاً لخاصية أخرى للاختراع الحالي، يتم توفير طريقة لإنتاج تأثير مضاد للبكتريا في الحيوانات ذات الدم الحار، مثل إنسان يحتاج لهذا العلاج الذي يتضمن إعطاء الحيوان

المذكور مقداراً فعالاً من مركب الاختراع الحالي أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي.

ويوفر الاختراع أيضاً مركب الاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي للاستخدام كدواء واستخدام مركب الاختراع الحالي أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي في تصنيع دواء للاستخدام في إنتاج تأثير مضاد للبكتريا في حيوانات ذات دم حار، مثل الإنسان.

ولاستخدام مركب الاختراع أو إستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي أو ملح منه مقبول صيدلانياً، يتضمن ملحاً مقبول صيدلانياً لإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، (يتعلق بتركيبة صيدلانية مذكورة فيما بعد في هذا القسم "بمركب هذا الاختراع") لعلاج (يتضمن وقاية) لثدييات تشتمل على البشر، وبالتحديد في علاج العدوى، فإنها تُصاغ عادة طبقاً للتطبيق الصيدلاني المعياري كتركيبة صيدلانية.

وبناء عليه، يوفر الاختراع الحالي في مظهر آخر له تركيبة صيدلانية تتضمن مركب الاختراع أو إستر قابل للتحلل بالماء أو ملح منه مقبول صيدلانياً، يحتوي على ملح مقبول صيدلانياً لإستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي ومادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً.

ويمكن لتركيبات الاختراع أن تكون في صورة مناسبة للاستخدام عن طريق الفم (مثل أقراص أو أقراص استحلاب أو كبسولات صلبة أو رخوة أو معلقات مائية أو زيتية أو مستحلبات أو مساحيق أو حبيبات قابلة للتشتت أو أشربة أو أكسيرات) أو للاستخدام الموضعي (مثل الكريمات أو المراهم أو الجلات أو المحاليل أو المعلقات المائية أو الزيتية) أو للاعطاء كقطرات للعين أو للإعطاء بالاستنشاق (كمسحوق مجزأ بشكل دقيق أو أيروسول

سائل على سبيل المثال) للإعطاء بالرش (كمسحوق مجزأ بشكل دقيق على سبيل المثال) أو للإعطاء حقناً (كمحلول مائي أو زيتي معقم للإعطاء في الوريد أو تحت الجلد أو تحت اللسان أو في العضل أو كجرعة في العضل أو كتحاميل لجرعة شرجية).

وبالإضافة إلى مركبات الاختراع الحالي، يمكن أيضاً أحتواء التركيبة الصيدلانية لهذا الاختراع (أي، من خلال الصياغة المشتركة) أو الاعطاء المشترك (في نفس الوقت أو بشكل تعاقبي أو بشكل منفصل) مع واحد أو أكثر من عقاقير معروفة يتم اختيارها من عوامل أخرى مضادة للبكتريا ومفيدة أكلينيكياً (مثل مركبات β- لاكتام أو ماكروليد أو كينولون أو أمينو جليكوسيد) و/أو عوامل أخرى مضادة للعدوى (مثل ترايازول مضاد للفطريات أو أمفوتريسين). ويمكن لذلك أن يشتمل على كربابنيمات، مثل مروبنيم أو إيميبينم لتوسيع الفعالية العلاجية. ويمكن أيضاً لمركبات هذا الاختراع أن تُصاغ بشكل مشترك أو تُعطي بشكل مشترك مع منتجات مبيدة للبكتريا أو بروتين لزيادة النفاذية (BPI) أو مثبطات فيض الضخ لتحسين الفعالية ضد البكتريا السالبة تجاه صبغة جرام والبكتريا المقاومة للعوامل المضادة للميكروبات. ويمكن أيضاً لمركبات هذا الاختراع أن تُصاغ بشكل مشترك أو تُعطي بشكل مشترك مع فيتامين مثل فيتامين B كفيتامين B2 وفيتامين B6 وفيتامين B12 وحمض الفوليك. ويمكن أيضاً صياغة مركبات الاختراع أو إعطائها بالاشتراك مع مثبطات إنزيم سيكلو أوكسجيناز (COX)، وبالتحديد مثبطات COX-2.

ويتم في أحد مظاهر الاختراع صياغة مركب الاختراع بالأشتراك مع عامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا الموجبة تجاه صبغة جرام.

ويتم في مظهر آخر للاختراع صياغة مركب الاختراع بالأشتراك مع عامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا السالبة تجاه صبغة جرام.

ويتم في مظهر آخر للاختراع إعطاء مركب الاختراع بالأشتراك مع عامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا الموجبة تجاه صبغة جرام.

ويتم في مظهر آخر للاختراع إعطاء مركب الاختراع بالأشتراك مع عامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا السالبة تجاه صبغة جرام.

ويمكن الحصول على تركيبات الاختراع بإجراءات تقليدية تستخدم أسوغة صيدلانية تقليدية معروفة جيداً في الفن. وبالتالي، يمكن لتركيبات معدة للاستخدام عن طريق الفم أن تحتوي على سبيل المثال على واحد أو أكثر من عوامل التلوين والتحلية والنكهة و/أو الحافظة. ويمكن للتركيبة الصيدلانية التي يتم تقدير جرعتها للإعطاء في الوريد أن تحتوي بشكل متميز (لتعزيز الثبات على سبيل المثال) على مبيد مناسب للبكتريا أو مضاد للأكسدة أو عامل اختزال أو عامل مناسب مُنحى للأيونات.

وتشتمل أسوغة مناسبة مقبولة صيدلانياً لتركيبة القرص على سبيل المثال على مواد خاملة مخففة مثل لاكتوز أو كربونات صوديوم أو فوسفات كالسيوم أو كربونات كالسيوم، وعوامل تحبيب وتفتيت مثل نشا الذرة أو حمض الجينك، وعوامل رابطة مثل النشا، وعوامل تزليق مثل أستيرات المغنيسيوم أو حمض ستيريك أو الطلق، وعوامل حافظة مثل إيثيل أو بروبيل P- هيدروكسي بتروات، ومواد مضادة للأكسدة، مثل حمض الأسكوربيك. ويمكن لتركيبات الأقراص أن تكون غير مغلفة أو مغلفة إما لتعديل تفتيتها وإمتصاصها

اللآحق للمكون الفعال داخل القناة الهضمية أو لتحسين ثباتها و/أو مظـــهرها، وفي كـــلا الحالتين يتم استخدام عوامل تغليف تقليدية وإجراءات معروفة جيداً في الفن.

ويمكن لتركيبات الإعطاء عن طريق الفم أن تكون في صورة كبسولات جيلاتينية صلبة يتـم فيها خلط المكون الفعالة مع مخفف صلب خامل، مثل كربونات كالســـيوم أو فوســفات كالسيوم أو كوالين أو تكون في صورة كبسولات جيلاتينية رخوة يتم فيها خلط المكـــون الفعال مع ماء أو زيت مثل زيت الفول السوداني أو بارافين سائل أو زيت زيتون.

وتحتوي المعلقات المائية بشكل عام على المكون الفعال في صورة مسحوق بشكل دقيق مـــع واحد أو أكثر من مواد التعليق، مثل صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز وميثيل ســـليولوز وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز والجينات صوديوم وبولي فينيل – بيروليدون وصمـــغ الكثيراء وصمغ أكاشيا، وعوامل تشتيت أو ترطيب مثل لسين أو نواتج تكثيف لأكســـيد ألكيلين مع أحماض دهنية (مثل بولي أوكسي إيثيلين إستيرات) أو نواتج تكثيف لأكســـيد إيثيلين مع كحولات إليفاتية طويلة السلسلة مثل هيبتا ديكا إيثيلين أوكســـي ســـيتانول أو نواتج تكثيف لأكسيد إيثيلين مع إسترات جزئية مشتقة من أحماض دهنية وهكسيتول مثـــل بولي أوكسي إيثيلين سوربيتول مونو أوليات أو نواتج تكثيف لأكسيد إيثيلين مع إســـترات جزئية مشتقة من أحماض دهنية ومركبات انهيدريد هكسيتول مثل بولي إيثيلين ســـوربيتان مونو أوليات. ويمكن أيضاً للمعلقات المائية أن تحتوي على مادة حافظة واحدة أو أكثر (مثل إيثيل أو بروبيل P – هيدروكسي بنزوات ومواد مضادة للأكسدة (مثل حمض أسـكوربيك) وعوامل تلوين وعوامل منكهة و/أو عوامل تحلية (مثل سكروز أو سكرين أو أسبرتام).

ويمكن تركيب المعلقات الزيتية بواسطة تعليق المكون الفعال في زيت نباتي (مثل زيت الفول السوداني أو زيت الزيتون أو زيت السمسم أو زيت جوز الهند) أو في زيت معدني (مثل بارافين سائل). ويمكن أيضاً للمعلقات الزيتية أن تحتوي على عامل تغليظ مثل شمع العسل أو بارافين صلب أو كحول سيتيل. ويمكن إضافة عوامل تحلية مثل تلك التي سبق إيضاحها وعوامل منكهة لتوفير مستحضر مستساغ للإعطاء عن طريق الفم. ويمكن حفظ تلك التركيبات بإضافة مضاد للأكسدة مثل حمض أسكوربيك.

وتحتوي المساحيق والحبيبات القابلة للتشتت المناسبة لتحضير معلق مائي بإضافة ماء يحتوي عادة على المكون الفعال مع عامل تشتيت أو ترطيب وعامل تعليق ومادة حافظة واحدة أو أكثر. ويتم تمثيل عوامل التشتيت أو الترطيب المناسبة وعوامل التعليق بتلك التي سبقت الإشارة إليها فعلاً. ويمكن أيضاً وجود أسوغة إضافية مثل عوامل التحلية والعوامل المنكهة وعوامل التلوين.

ويمكن أيضاً للتركيبات الصيدلانية للاختراع أن تكون في صورة مستحلبات لزيت في ماء. ويمكن للطور الزيتي أن يكون زيت نباتي، مثل زيت الزيتون أو زيت الفول السوداني أو زيت معدني، مثل البارافين السائل على سبيل المثال أو خليط لأي من تلك الزيوت. ويمكن على سبيل المثال لعوامل الاستحلاب المناسبة أن تكون أصماغ طبيعية مثل صمغ أكاشيا أو صمغ الكثيراء وفوسفاتيدات طبيعية مثل فول الصويا واللسين وإسترات أو إسترات جزئية مشتقة من أحماض دهنية ومركبات أنهيدريد هكسيتول (مثل سوربتان مونو أوليات) ونواتج تكثيف للإسترات الجزئية المذكورة مع أكسيد إيثيلين مثل بولي أوكسي إيثيلين سوربتان مونو أوليات. ويمكن للمستحلبات أن تحتوي أيضاً على مواد تحلية ومواد منكهة ومواد حافظة.

ويمكن تركيب الأشربة والأكسيرات باستخدام عوامل تحلية مثل جليسرول أو بروبيلين جليكول أو سوربيتول أو أسبرتام أو سكروز، ويمكن أن تحتوي أيضاً على مادة ملطفة و/أو حافظة و/أو منكهة و/أو ملونة.

ويمكن أيضاً للتركيبات الصيدلانية أن تكون في صورة معلق مائي أو زيتي معقم قابل للحقن، ويمكن تركيبها طبقاً للإجراءات المعروفة باستخدام واحد أو أكثر من عوامل التشتيت أو الترطيب المناسبة ومواد التعليق التي سبقت الإشارة إليها. ويمكن أيضاً للمستحضر المعقم القابل للحقن أو يكون محلول أو معلق معقم قابل للحقن في مادة مخففة أو مذيب غير سام مقبول للأخذ عن غير الطريق المعوي، مثل محلول في ١، ٣ — بيوتان دايول. ويمكن استخدام عوامل معززة للإذابة مثل سيكلوديكسترينات.

ويمكن لتركيبات للإعطاء بالاستنشاق أن تكون في صورة أيروسول تقليدي مضغوط مهيأ لتشتيت المكون الفعال إما كأيروسول يحتوي على مادة صلبة مجزأة بشكل دقيق أو كقطيرات مائية. ويمكن استخدام دافعات تقليدية للأيروسول مثل هيدروكربونات مفلورة متطايرة أو هيدروكربونات ويتم بشكل تقليدي تهيئة وسيلة الأيروسول لتشتيت كمية معايرة من المكون الفعال.

ولمزيد من المعلومات عن الصياغة، تتم إحالة القارئ إلى القسم ٢٥- ٢ في المجلد الخامس من:

Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

ويختلف مقدار المكون الفعال الذي يتم دمجه مع سواغ واحد أو أكثر للإنتاج في صورة وحدة جرعة واحدة بالضرورة اعتماداً على العائل الذي يتم علاجه وعلى طريقة الإعطاء المحددة. فعلى سبيل المثال، تحتوي عادة التركيبة المعدة للإعطاء للبشر عن طريق الفم على سبيل المثال على من ٥٠مجم إلى ٥ جم من عامل فعال مركب مع مقدار مناسب وملائم من الأسوغة التي يمكن أن تتراوح من حوالي ٥% إلى حوالي ٩٨% بالوزن من التركيبة الكلية. وتحتوي صور وحدات الجرعة عادة على حوالي ٢٠٠ مجم إلى حوالي ٢ جم من المكون

الفعال. ولمزيد من المعلومات عن طرق الإعطاء ونظم الجرعات، تتم إحالة القارئ إلى القسم ٢٥- ٣ في المجلد الخامس من:

Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

وتعتبر التركيبة الصيدلانية المناسبة لهذا الاختراع مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة وحدة للجرعة مثل قرص أو كبسولة تحتوي على ما بين ١ مجم و١ جم من مركب هذا الاختراع، وبشكل مفضل بين ١٠٠ مجم و١ جم من المركب. ويتم بالتحديد تفضيل القرص أو الكبسولة التي تحتوي على ما بين ٥٠ مجم و٨٠٠ مجم من مركب هذا الاختراع. وبالتحديد في مدى من ١٠٠ مجم إلى ٥٠٠ مجم.

وفي مظهر آخر تكون التركيبة الصيدلانية للاختراع مناسبة للحقن في الوريد أو تحت الجلد أو في العضل، ويحتوي الحقن على سبيل المثال على ما بين ٠,١% وزن/ حجم و٥٠% وزن / حجم (بين ١ مجم / مل و٥٠٠ مجم/ مل) من مركب هذا الاختراع.

ويمكن لكل مريض على سبيل المثال تلقي جرعة يومية في الوريد أو تحت الجلد أو في العضل من ٠,٥ مجم/ كجم$^{-1}$ إلى ٢٠ مجم/ كجم$^{-1}$ من مركب هذا الاختراع، ويتم إعطاء التركيبة من مرة واحدة إلى أربعة مرات يومياً. ويتم في نموذج آخر إعطاء جرعة يومية من ٥ مجم/ كجم$^{-1}$ إلى ٢٠ مجم/ كجم$^{-1}$ من مركب هذا الاختراع. ويمكن إعطاء جرعة الحقن في الوريد وتحت الجلد وفي العضل بواسطة الحقن الجاهز. ويمكن على نحو بديل إعطاء جرعة الوريد بحقن محلول متواصل على فترة من الزمن. وبشكل بديل، يمكن لكل مريض تلقي جرعة يومية عن طريق الفم يمكن أن تتكافئ تقريباً مع الجرعة التي تعطي عن غير الطريق المعوي يومياً، ويتم إعطاء التركيبة من مرة واحدة إلى أربعة مرات يومياً.

وينطبق ما سبق أيضاً على تركيبات صيدلانية وعلى عمليات وطرق وخواص استخدام وإنتاج الأدوية الأخرى وعلى نماذج بديلة ومفضلة لمركبات الاختراع المذكورة في هذا الطلب.

الفعالية المضادة للبكتريا:

تعتبر مركبات الاختراع الحالي المقبولة صيدلانياً عوامل مفيدة مضادة للبكتريا ولها نطـــاق فعالية جيد في المعمل ضد الكائنات الحية الموجبة تجاه صبغة جرام القياسية ويتم اســتخدامها في اختبار الفعالية ضد البكتريا المسببة للأمراض. وبشكل ملحوظ، تظهر مركبات الاخـتواع الحالي المقبولة صيدلانياً فعالية ضد المكورة المعوية والمكورة الرئويـــة وســـلالات مقاومـــة للمثيسلين من المكورة العنقودية البرتقالية والمكورة العنقودية السالبة تجاه الإنزيم المحلط مـــع سلالات محبة للدم وسلالات موركسلا. ويمكن تحديد النطاق والفعالية المضـــادة للبكتريـــا لمركب معين في نظام الاختبار القياسي.

ويمكن أيضاً وصف وتقييم الخواص (المضادة للبكتريا) لمركبات الاخـــتراع في اختبـــارات تقليدية في الكائن الحي بإعطاء جرعات على سبيل المثال عن طريق الفم و/أو في الوريد مـــن المركب إلى حيوان ثديي ذى دم حار باستخدام التقنيات القياسية.

ولقد تم الحصول على النتائج التالية عند استخدام نظام اختبار قياسي في المعمل. ويتم وصف الفعالية بالنسبة لأقل تركيز تثبيطي (MIC) تم تحديده بطريقة التخفيف بالاجار مع اســتخدام حجم لمادة لقاح مقداره $١٠^{٤}$ وحدة مكونة للمستعمرة لكل بقعة. وعادة، تكون المركبات فعالة في نطاق من ٠,٠١ إلى ٢٥٦ ميكروجرام/ مل.

وتم اختبار المكورة العنقودية على أجار باستخدام مادة لقاح مقدارها $١٠^{٤}$ وحدة مكونـــة للمستعمر لكل بقعة ودرجة حرارة للحضانة مقدارها ٣٧ درجة مئوية لمدة ٢٤ ســـاعة — كظروف اختبار قياسية لاظهار مقاومة المثيسلين.

وتم اختبار المكورة السبحية والمكورة المعوية على أجار مكمل بما قيمته ٥% دم حصان مترو ع الليفين، ولقاح مقداره ١٠^{٤} وحدة مكونة للمستعمرة لكل بقعة ودرجة حرارة للحضانة مقدارها ٣٧ درجة مئوية في جو به ٥% ثاني أكسيد كربون لمدة ٤٨ ساعة – ويكون الدم مطلوباً لنمو بعض الكائنات الحية للاختبار. وتم اختبار كائنات حية شديدة الحساسية سالبة تجاه صبغة جرام في حساء Mueller -Hinton broth, مكمل بهمين وناد، تم نموها لمدة ٢٤ ساعة بالاعتياش على الهواء عند درجة حرارة ٣٧ مئوية وباستخدام لقاح مقداره ٥ × ١٠^{٤} وحدة مكونة للمستعمرة لكل عين.

وتم على سبيل المثال الحصول على النتائج التالية لمركب المثال رقم (٢):

الكائن الحي	أقل تركيز تثبيطي (ميكروجرام/مل)
المكورة العنقودية البرتقالية MSQS MRQR	٠,٥ ٠,٥
مكورة الالتهاب الرئوي السبحية	٠,١٣
انفلونزا محبة للدم	٤
موركسلا نزلي	٠,٥
مكورة التهاب رئوي سبحية مقاومة للبترولين	١
المكورة المعدية البرازية	٠,٢٥

١٠ MSQS = حساسة للمثيسلين وحساسية للكينولون

MRQR = مقاومة للمثيسلين ومقاومة للكينولون.

ويتضمن مجال الاختراع مركبات وسيطة محددة و/أو الأمثلة المرجعية المذكـــورة في هـــذا الطلب فيما بعد والتي يمكن أيضاً أن تتضمن فعالية مفيدة ويتم توفيرها كخاصيـــة أخـــرى للاختراع.

ويتم الآن إيضاح الاختراع على غير سبيل الحصر بالأمثلة التالية ما لم يشار فيـــه إلى غـــير ذلك:-

١) تم تنفيذ عمليات التبخير بواسطة تبخير دوراني في الفراغ وتم تنفيذ إجراءات المزج بعـــد إزالة المواد الصلبة المتبقية بالترشيح؛

٢) تم تنفيذ عمليات عند درجة الحرارة المحيطة، التي تكون عادة في مدىبـــين ١٨ و ٢٦ درجة مئوية وبدون استبعاد للهواء ما لم يشار إلى غير ذلك أو ما لم يعمل الشخص المـــاهر بطريقة أخرى تحت جو خامل،

٣) تم استخدام كروماتوجراف عمود (بطريقة الوميض) لتنقية المركبات وتم إجرائه علـــى سيليكا Merck Kieselgel (Art. 9385) ما لم يشار إلى غير ذلك بطريقة أخرى؛

٤) يتم إعطاء نواتج للإيضاح فقط وليست لآزمة لأقصى ما يمكن تحقيقه؛

٥) تم بشكل عام تأكيد الصيغة البنائية للنواتج النهائية للاختراع بالرنين النووي المغناطيسي وتقنيات الطيف الكتلي [تم بشكل عام تحديد أطياف الرنين المغناطيســـي للـــبروتون بـــــ $DMSO\text{-}d_6$ ما لم يشار إلى غير ذلك بطريقة أخرى، باستخدام مقياس Varian Gemini 2000 للطيف الذي يعمل عند قوة مجال مقدارها ٣٠٠ ميجا هيرتز أو مقيـــاس Bruker AM 250 للطيف الذي يعمل عند قوة مجال مقدارها ٢٥٠ ميجا هيرتز، ويتم وصف إزاحات كيميائية

منخفضة المجال بالإجزاء في المليون من تترامثيسلان كمعيار داخلي (مقياس δ) ويتم بيـــان تعددات الذروة هكذا: S تعني منفردة، و d تعني مزدوجة، و AB أو dd تعـــني مزدوجـــة ثنائية، و dt تعني مزدوجة ثلاثية، و dm تعني مزدوجة متعددة، و t تعني ثلاثية ، و m تعـــني متعددة ، و br تعني عريضة، وتم بشكل عام الحصول على بيانات الطيف الكتلي للقـــذف السريع للذرات (FAB) باستخدام مقياس Platfrom للطيف (الذي يتم توريده من شـــركة Micromass) الذي يعمل برش الإلكترونات وتم تجميع إما بيانات الأيون الموجب أو بيانـات الأيون السالب، حيثما يتناسب]، وتم تحديد دورانات ضوئية عنـــد ٥٨٩ نـــانومتر عنـــد درجة حرارة ٢٠ مئوية لمحاليل بتركيز ٠,١ مولر في ميثانول باستخدام مقياس Perkin Elmer Polarimeter 341 ؛

٦) تمت تنقية كل مركب وسيط للمعيار المطلوب للمرحلة التالية وتم تحديـــد خصائصـــه بتفصيل كافٍ للتأكد بأن التركيب المحدد كان صحيحاً، وتم تقييم النقاء بواسـطة HPLC أو TLC أو NMR وتم تحديد الهوية بالتنظير الطيفي بالآشعة تحت الحمـــراء (IR) أو التنظـــير الطيفي الكتلي أو التنظير الطيفي للرنين النووي المغناطيسي وفقاً لما يتناسب؛

٧) والتي يمكن فيها استخدام الاختصارات التالية:-

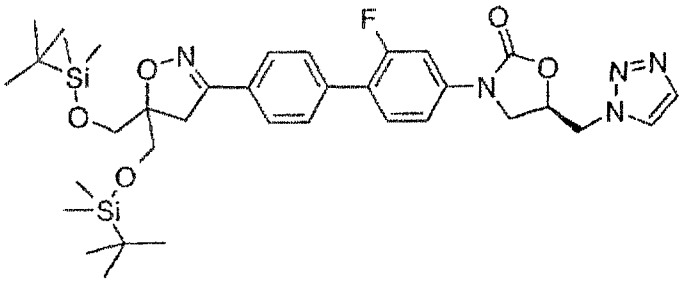
DMF	يكون N ، N – داي ميثيل فورماميد؛
DMA	يكون N ، N – داي ميثيل أسيتاميد؛
TLC	يكون كروماتوجراف طبقة رقيقة؛
HPLC	يكون كروماتوجراف سائل عند ضغط مرتفع؛
MPLC	يكون كروماتوجراف سائل عند ضغط متوسط؛
DMSO	يكون داي ميثيل سلفوكسيد؛
$CDCl_3$	يكون كلوروفورم معالج بالدوتريوم؛
MS	يكون تنظير طيفي كتلي؛
ESP	يكون رش إلكترونات؛
EI	يكون صدم إلكترونات؛
CI	يكو تأين كيميائي؛
APCI	يكون تأين كيميائي عند الضغط الجوي؛
EtOAc	يكون أسيتات إيثيل؛
MeOH	يكون ميثانول؛
فوسفوريل	يكون $(HO)_2$-P(O)-O- ؛
فوسفيريل	يكون $(HO)_2$-P-O- ؛
قاصر الألوان	يكون "كلوروكس" ٦,١٥% (هيبوكلوريت صوديوم)؛
EDAC	يكون ١ – [٣ – (داي ميثيل أمينو) بروبيل] – ٣ – إيثيل كربو داي إيميد؛
THF	يكون تتراهيدرو فيوران؛
TFA	يكون حمض ترای فلورو أسيتيك؛
RT	تكون درجة حرارة الغرفة؛
Cf	= قارن

(١) يتم بيان درجات الحرارة بالدرجات المئوية °C.

(٢) يكون راتنج كربونات MP عبارة عن راتنج طور صلب للاستخدام في كسح الحمض، ويتوافر من شركة Argonaut Technologies ، وتركيبته الكيميائية هي PS-$CH_2N(CH_2CH_3)_3^+(CO_3^{2-})_{0.5}$.

مثال رقم (١):

(R٥) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سليل] أوكسي} ميثيل) - ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيروكسازول –٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم نزع غاز خليط من (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٣٨٨ مجم، ١,٠٠ ملي مول)، و تريس (داي بتريليدين أسيتون) داي بالاديوم (0) (٣٧مجم، ٠,٠٤٠ ملي مول، ٠,٠٤ مكافئ)، وترای- ٢ – فيوريل فوسفين (١٨ مجم، ٠,٠٧٨ ملي مول ، ٠,٠٨ مكافئ) والحفاظ عليه بعد ذلك تحت أرجون. وتمت إضافة N – ميثيل

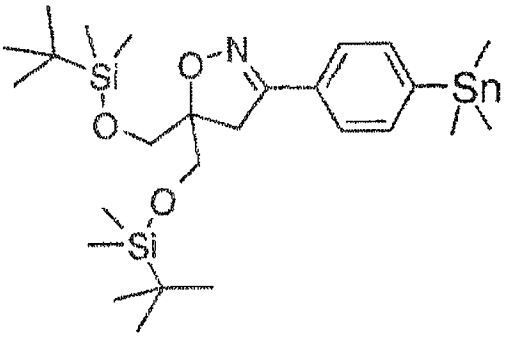
بيروليدينون لامائي (٤ مل) للحصول على المحلول الذي تمت معالجته باستخدام ٥، ٥ – بس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٣ – [٤ – (تراي ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول (٧١٨ مجم، ١,٢٠ ملي مول) وتم نزع غاز خليط التفاعل مرة ثانية. وتم تسخين خليط التفاعل عند درجة حرارة ٩٠ مئوية لمدة ٦٤ ساعة تقريباً ثم السماح له بالتبريد. وتم فصل خليط التفاعل البارد بين أسيتات إيثيل وماء. وتم تجفيف الطور العضوي (على $MgSO_4$) وتركيزه تحت الفراغ للحصول على الناتج الخام الذي تمت تنقيته بالكروماتوجراف على سليكاجل [مع تصفية تتابعية باستخدام ١٠% هكسانات: أسيتات إيثيل] للحصول على مركب العنوان (٣٧٦ مجم).

MS (ESP): 696,697 (M, M+1) for $C_{35}H_{50}FN_5O_5Si_2$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 2H); 3.67-3.75 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.52-7.77 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط لهذا المركب كالتالي:

٥، ٥ – بس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٣ – [٤ – (تراى ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول.

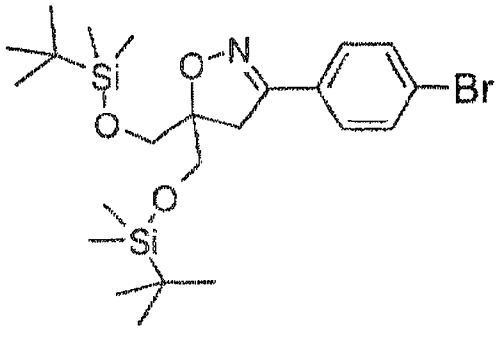


تم نزع غاز خليط من ٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داىهيدروأيزوكسازول (٢,٨٠ جرام ، ٥,٤٤ ملي مول)، وبيس (تراى فينيل فوسفين) كلوريد بالاديوم (II) (١٩٠ مجم، ٠,٢٧ ملي مول)، و ١، ٤ – داى أوكسان ٢٠ مل) والحفاظ عليه بعد ذلك تحت أرجون. وتمت معالجة الخليط باستخدام هكسا ميثيليدين (٢,٠٠ جم، ٦,١٠ ملي مول) وتم تسخين خليط التفاعل عند درجة حرارة ٩٠ مئوية لمدة ٢٠ ساعة تقريباً. وتم إمتزاز خليط التفاعل على سيليكاجل وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠% أسيتات إيثيل: هكسانات للحصول على مركب العنوان (١,٦٠ جم).

MS (ESP): 598, 600 (M, M+2) for $C_{26}H_{49}NO_3Si_2Sn$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.05 (s, 6H); 0.07 (s, 6H); 0.28 (s, 18H); 0.86 (s, 18H); 3.19 (s, 2H); 3.68-3.74 (m, 4H); 7.55-7.61(m, 4H).

٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أوكسازول.



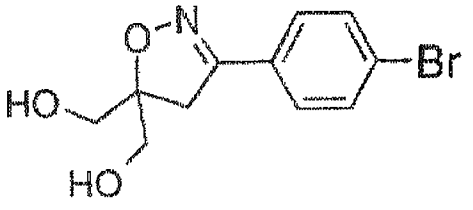
تمت إضافة تراي إيثيل أمين (٢,٠٠ مل، ١٤,٢٦ ملي مول) ثم N ، N – داي ميثيل أمينو بيريدين (٢٩٠ مجم، ٢,٣٨ ملي مول) ثم محلول كلوريد تيرت – بيوتيل داي ميثيل سيليل

في داي كلورو ميثان (١,٠ مولر، ١,٣١ مل ، ١,٣٠ ملي مول) إلى خليط من ٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول (١,٧٠ جم، ٥,٩٤ ملي مول) وداي كلورو ميثان (٢٠ مل). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة تقريباً. وتم غسيل خليط التفاعل بالماء وتجفيفه على $MgSO_4$ وتركيزه تحت الفراغ. وتمت تنقية المادة الخام بالكروماتوجراف على سيليكا جل [مع تصفية تتابعية باستخدام ٢٥% أسيتات إيثيل : هكسانات] للحصول على مركب العنوان (٣,٥ جم).

MS (APCI): 514, 516 (M, M+1) for $C_{23}H_{40}BrNO_3Si_2$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.07 (s, 6H); 0.09 (s, 6H); 0.88 (s, 18H); 3.22 (s, 2H); 3.75 (d, 4H); 7.48-7.73 (m, 4H).

٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدروأيزوكسازول.



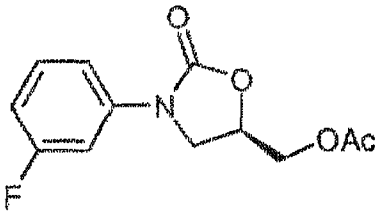
تمت معالجة محلول من ٢ – ميثيلين ١، ٣ – بروبان دايول (٢,٠٠ جم، ٢٢,٧٠ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٢٠ مل) عند صفر درجة مئوية باستخدام محلول من داي إيثيل زنك في هكسان (١,٠ مولر، ٢٥,٠٠ مل، ٢٥,٠٠ ملي مول) ثم ببطء باستخدام محلول من كلوريد ٤ – برومو – N – هيدروكسي بنزين كربوس إيميدويل في داي كلورو ميثان (٢٠ مل). وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة إلى درجة حرارة الغرفة والحفاظ عليه عند

تلك الدرجة لمدة ٥ ساعات تقريباً. وتم صب الخليط في محلول مائي مشبع لكلوريد أمونيوم واستخلاصه (مرتين) باستخدام داي كلورو ميثان. وتم تجفيف الطور العضوي المشترك (على $MgSO_4$) وتركيزه في الفراغ للحصول على مركب العنوان (٢,١ جم) الذي تم استخدامه بدون تنقية إضافية.

MS (APCI): 286, 288 (M, M+2) for $C_{11}H_{12}BrNO_3$

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.28 (s, 2H); 3.49 (d, 4H); 5.02 (t, 2H); 7.59-7.67 (m, 4H).

إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو فينيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك.

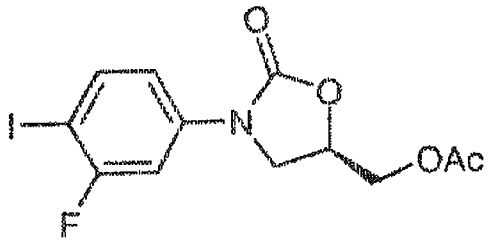


تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ - فلورو فينيل) – ٥ – هيدروكسي ميثيل – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٤٠ جم، ٠,١٨٩ مول، أنظر الطلب الدولي رقم WO 94-13649 لـ Upjohn) بالتقليب في داي كلورو ميثان جاف (٤٠٠ مل) تحت أرجون. وتمت إضافة تراى إيثيل أمين (٢١جم، ٠,٢٠٨ مول) و ٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (٠,٦ جم، ٤,٩ ملي مول) وتلي ذلك إضافة انهيدريد أسيتيك (٢٠,٣ جم، ٠,١٩٩ مول) بالتنقيط خلال ٣٠ دقيقة وأستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. وتمت إضافة بيكربونات صوديوم مائية مشبعة (٢٥٠ مل) وفصل الطور العضوي وغسيله باستخدام ٢% ثنائي فوسفات صوديوم وتجفيفه (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحه وتبخيره للحصول على الناتج المطلوب (٤٩,٦ جم) كزيت.

MS (ESP): 254 (MH^+) for $C_{12}H_{12}FNO_4$

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H) ; 7.51 (d, 1H).

إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو – فينيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك.



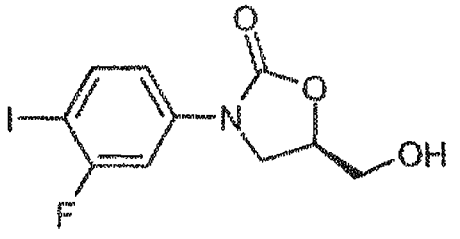
تمت إذابة إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – فينيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك (١٥,٢ جم، ٦٠ ملي مول) في خليط من كلوروفورم (١٠٠ مل) و أسيتونيتريل (١٠٠ مل) تحت نيتروجين. وإضافة تراي فلورو أسيتات فضة (١٦,٩٦ جم، ٧٧ ملي مول). وتمت على أجزاء إضافة يود (١٨,٠٧ جم، ٧١ ملي مول) خلال ٣٠ دقيقة إلى المحلول الذي تم تقليبه بشدة، ولقد أستمر التقليب لمدة ١٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وحيث لم يتم اكتمال التفاعل، فقد تمت إضافة جزء آخر من تراى فلورو أسيتات فضة (٢,٦٤ جم، ١٢ ملي مول) وأستمر التقليب لمدة ١٨ ساعة. وبعد الترشيح، تمت إضافة الخليط إلى محلول ثيو كبريتات صوديوم (٣% ، ٢٠٠مل) وداي كلورو ميثان (٢٠٠ مل)، وفصل الطور العضوي وغسيله باستخدام ثيوكبريتات صوديوم (٢٠٠ مل) وبيكربونات صويوم مائية مشبعة (٢٠٠ مل) ومحلول ملحي (٢٠٠ مل) وتجفيفه (على كبريتات مغنيسيوم) و ترشيح وتبخيره. وتم تعليق الناتج الخام في أيزوهكسان (١٠٠ مل) وإضافة داي إيثيل إيثر كافٍ لإذابة الشوائب البنية اللون

في حين أستمر التقليب لمدة ساعة. ولقد تم بالترشيح الحصول على الناتج المطلـوب (٢٤,٣ جم) كمادة صلبة صفراء شاحبة.

MS (ESP): 380 (MH^+) for $C_{12}H_{11}FINO_4$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – هيدروكسي ميثيـل – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

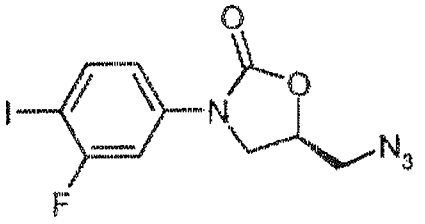


تمت معالجـــة إســـتر (R٥) – ٣ – (٣ – فلـــورو - ٤ – يـــودو فينيـــل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك (٣٠ جم، ٧٩ ملي مـــول) باستخدام كربونات بوتاسيوم (١٦,٤ جم، ٠,١١٩ ملي مول) في خليط مـــن ميثـــانول (٨٠٠ مل) وداي كلورو ميثان (٢٤٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمـــدة ٢٥ دقيقـــة، ثم معادلته في الحال بإضافة حمض أسيتيك (١٠ مل) وماء (٥٠٠ مـــل). وتم ترشـــيح المـــادة المترسبة وغسيلها بالماء وإذابتها في داي كلورو ميثان (١,٢ لتر) وغسيل المحلول باســـتخدام بيكربونات صوديوم مشبعة وتجفيفه (على كبريتات مغنيسيوم). وتم بالترشـــيح والتبخـــير الحصول على الناتج المطلوب (٢٣ جم).

MS (ESP): 338 (MH^+) for $C_{10}H_9FINO_3$

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

(R٥) – ٥ – أزيدو ميثيل – ٣ – (٣ – فلـــورو – ٤ – يـــودو فينيـــل) –١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

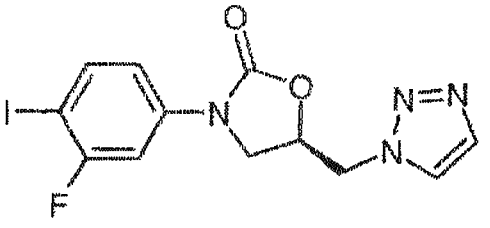


تمت نقطة نقطة إضافة كلوريد ميثان سلفونيل (١٧,٩ مل) إلى محلول مقلب مـــن (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يـــــودو فينيـــل) – ٥ – هيدروكســـي ميثيـــل – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٥٥,٨ جم) وتراى إيثيل أمين (٤٦,١ مل) في داي كلـــورو ميثان جاف (٨٠٠ مل) تحت جو من النيتروجين الجاف والحفاظ عليه عند درجة أقل مـــن درجة حرارة الغرفة بحمام ثلجي. وتم السماح لخليط التفاعل المقلب بالتدفئـــة إلى درجـــة حرارة الغرفة خلال ٣ ساعات ثم غسيله تتابعياً باستخدام ماء ثم محلول ملحـــي ثم تجفيفـــه (على Na_2SO_4). وتم نزع المذيب تحت ضغط مخفض للحصول على مســـيلات المركـــب الوسيط كمادة صلبة صفراء (٦٨ جرام) التي تم استخدامها بدون تنقية إضافية. وتم تسخين المحلول المقلب في DMF (٨٠٠ مل) لخليط من مسيلات المركب الوسيط (٦٨ جم) وأزيـــد صوديوم (٣٢,٣ جم) عند درجة حرارة ٧٥ مئوية طوال الليـــل. وتم الســـماح للخليـــط بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتجفيف بالماء ثم الاستخلاص مرتين باستخدام أســـيتات إيثيل. وتم التعاقب غسيل الخلاصات المشتركة باستخدام ماء ثم محلول ملحي ثم التجفيـــف (على Na_2SO_4). وتم إنتزاع المذيب تحت ضغط مخفض للحصول على زيت أصفر تمت تنقيته بكروماتوجراف على سيليكا جل [مع تصفية تتابعية باستخدام أسيتات إيثيل: هكســـانات

(بنسبة ١ : ١)] للحصول على الأزيد الناتج كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٤٩ جم). ويمكن تنقية الناتج أيضاً بالسحق مع أسيتات إيثيل/ هكسانات.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.57-3.64 (dd, 1H); 3.70-3.77 (dd, 1H); 3.81-3.87 (dd, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.78-4.84 (m, 1H); 7.05-7.09 (ddd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.68-7.74 (dd, 1H).

٥ (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

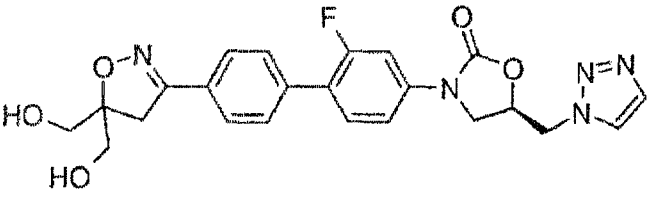


تم تسخين محلول مقلب في داي أوكسان (٣٠٠ مل) لخليط من المركب (R٥) – ٥ – أزيدو ميثيل – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٣٠ جم) وباي سيكلو [٢، ٢ ، ١] هيبتاديين (٣٠ مل) تحت إرتجاع طوال الليل. وتم السماح للخليط بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة ثم التبخير حتى الجفاف تحت ضغط مخفض للحصول على مادة صلبة بنية اللون. وتمت تنقية المادة الصلبة البنية بكروماوجراف عمود على سيليكاجل [مع تصفية تتابعية بتدريج من ٩٨ : ٢ إلى ٩٥ : ٥ ميثانول : كلورو فورم] للحصول على تريازول الناتج كمادة صلبة صفراء باهتة (٢٠ جم). ويمكن تنقية الناتج أيضاً بالسحق مع داي كلورو ميثان/ هكسانات (بنسبة ١ : ١) للحصول على مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.86-3.92 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.11-5.19 (m, 1H); 7.12-7.16 (dd, 1H); 7.47-7.51 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79-7.85 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H).

مثال رقم (٢):

(R٥) – ٣ – {٤َ- (٥، ٥ – بيـــس (هيدروكســـي ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داى هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يـل} – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكســازوليدين – ٢ – أون.



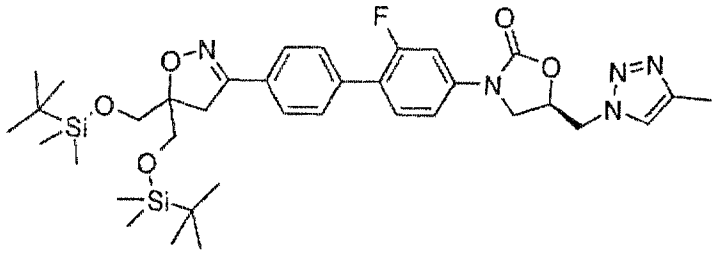
تمت إضافة محلول من فلوريد تترا بيوتيل أمونيوم (TBAF) في THF (١,٠ مولـــر، ١,٦٢ مل، ١,٦٢ ملي مول) إلى محلول من (R٥) – ٣ – [٤َ – [٥، ٥ – بيس ({[تـــيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكســازول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١، ١َ – باي فينيل – ٤ – يـــل} – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – تيارازول – ١ – يل ميثيل) –١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٣٧٦ مجـــم، ٠,٥٤ ملي مول) في THF (٤ مل). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفـــة لمـــدة ٣ ساعات ثم تمت إضافة ماء. وتم استخلاص الخليط باستخدام أسيتات إيثيل وتجفيف الطـــور العضوي (على $MgSO_4$) وتركيزه تحت الفراغ. وتمت تنقية الناتج الخام بكرومـــــاتوجراف على سيليكاجل [مع تصفية تتابعية باستخدام ٥% ميثانول: أسيتات إيثيل] للحصول علـــى مركب العنوان (١١٦ مجم).

MS (ESP): 468 (M+1) for $C_{23}H_{22}FN_5O_5$

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.27 (s, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.03 (t, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.78 (m, 7H); 8.19 (s, 1H).

مثال رقم (٣):

(R٥) – ٣ – {٤َ – [٥، ٥- بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – [(٤ – ميثيل –H١- ١ ، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



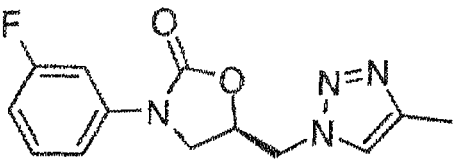
تم تحضير مركب العنوان من ٥، ٥- بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٣ – [٤ – (تراى ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول (٩٠٠ مجم، ١,٥٠ ملي مول) و (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١- ١ ، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] –١ ، ٣- أوكسازوليدين – ٢ – أون (٤٠٢مجم ، ١,٠٠ ملي مول) باستخدام نفس الطريقة التي تم وصفها بشكل أساسي في المثال رقم (١) . (٢٠٠ مجم).

MS (ESP): 710, 711 (M, M+1) for $C_{36}H_{52}FN_5O_5Si_2$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (18 H); 2.22 (s, 3H); 3.22 (s, 2H); 3.67-3.75 (m, 4H); 3.93 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.75 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.75 (m, 6H); 7.87 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لهذا المركب كالتالي:

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

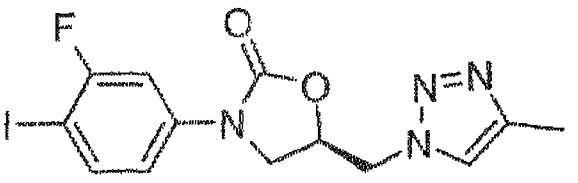


تمت معالجة محلول مقلب من N ، N – داي أيزوبروبيل إيثيل أمين (٣,٢٠ مل، ١٨,٣٥ ملي مول) و (S٥) – ٥ – (أمينو ميثيل) – ٣ – (٣ – فلورو فينيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٧٧ جم، ٣,٥٧ ملي مول، أنظر المركبات الصيدلانية لدونج في الطلب الدولي رقم WO 0194342) في ميثانول لا مائي (٢٥ مل) عند درجة حرارة صفر مئوية باستخدام N – [٢ ، ٢ – داى كلورو – ١ – ميثيل إيثيليدين] – ٤ – ميثيل بترين سلفونو هيدرازيد (١,٢٨ جم، ٤,٥٨ ملي مول). وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة والتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم بعدئذ تركيز خليط التفاعل تحت تفريغ للحصول على ناتج خام تمت تنقية بالكروماتوجراف على سيليكاجل [مع تصفية تتابعية باستخدام ٢% ميثانول: داي كلورو ميثان] للحصول على مركب العنوان (٠,٧١ جم).

MS (ESP): 277 (M+1) for $C_{13}H_{13}FN_4O_2$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.24 (s, 3H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.89 (s, 1H).

(R ٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



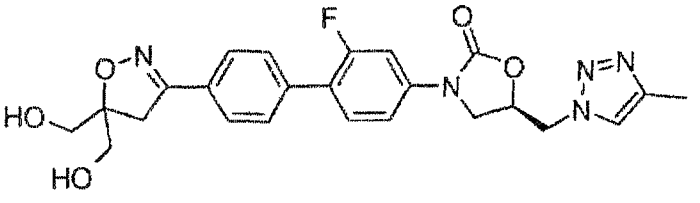
تمت في خلال ساعة ونصف إضافة يود (٠,٥٥ جم، ٢,١٧ ملي مول) إلى خليط من تراى فلورو أسيتات فضة (٠,٥٢ جم، ٢,٣٥ ملي مول) ومحلول من (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٥٠ جم، ١,٨١ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٥ مل). وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل وتم بعد ذلك عزل المواد الصلبة المترسبة عن خليط التفاعل بالترشيح. وتمت معالجة ناتج الترشيح باستخدام أجزاء إضافية من تراى فلورو أسيتات فضة (٠,٣٨ جم ، ١,٧٢ ملي مول) و يود (٠,٢٧ جم ، ١,٠٦ ملي مول)، وإعادة ترشيحه بعد ٢٤ ساعة أخرى. وتم استخلاص المادة الصلبة المحتجزة من عمليات الترشيح باستخدام ميثانول وتم تركيز خلاصة الميثانول تحت تفريغ للحصول على مركب العنوان (٠,٣١ جم).

MS (ESP): 403 (M+1) for $C_{13}H_{12}FIN_4O_2$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.24 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.88 (s, 1H).

مثال رقم (٤):

(R٥) – ٣ – {٤َ – ٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داى هيـــدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ - يـــل} – ٥ – [(٤ – ميثيـــل – H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايـــازول – ١ – يـــل) ميثيـــل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



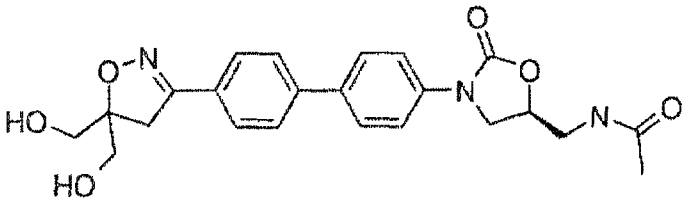
تم الحصول على مركب العنوان من (R٥) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيـــس ({[تـــيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكســلزول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٢٠٠ مجم، ٠,٢٨ ملي مول) باستخدام نفس الإجراء الذي تم وصفه بشكل أساسي في المثال رقم (١)، (٤٩ مجم).

MS (ESP): 482 (M+1) for $C_{24}H_{24}FN_5O_5$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.23 (s, 3H); 3.26-3.33 (2H, overlapping with H_2O peak); 3.51(d, 4H); 3.94(dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.04 (t, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.54-7.77 (m, 6H); 7.89 (s, 1H).

مثال رقم (٥):

N – [(S٥)) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) –٤ ، ٥ – داى هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ١ ، ٢َ- باي فينيل – ٤ – يل} – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل) ميثيل] أسيتاميد.



تم الحصول على مركب العنوان من (S٥) –٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ – فلورو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – أسيتاميدو ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون باستخدام نفس إجراء المثال رقم (٢) بشكل أساسي (٩٣ مجم).

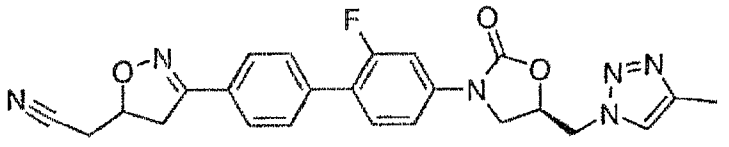
MS (ESP): 440, 441 (M, M+1) for $C_{23}H_{25}N_3O_6$

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.84 (s, 3H); 3.26 (s, 2H); 3.44 (t, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.80 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.03 (t, 2H); 7.64-7.80 (m, 8H); 8.28 (t, 1H).

وتم تحضير المادة البادئة لهذا المركب من (S٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – (أسيتاميدو ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون و ٣ – (٤ – بروموفينيل) – ٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكساول باستخدام نفس الإجراء الذي تم وصفه بشكل أساسي في المثال رقم (١).

مثال رقم (٦):

[٣ – (٢َ- فلـــورو – ٤َ – {(R٥) – ٥ – [(٤ – ميثيـــــل – H١ – ١ ، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل} – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكســـــازول – ٥ – يـــل] أسيتونيتريل.



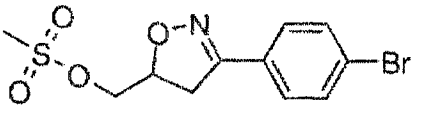
تم الحصول على مركب العنوان من (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (تـــــراى ميثيـــل ستانيل) فينيل] – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيـــل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٩٨ جم، ٢,٢٣ ملي مـــول) و [٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] أســـيتو نيـــتريل (٠,٤٠ جم، ١,٥١ ملي مول) باستخدام نفس الإجراء الذي تم وصفه بشكل أساسي في المثال رقم (١)، (٣٠ مجم).

MS (ESP): 461 (M+1) for $C_{24}H_{21}FN_6O_3$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.22 (s, 3H); 2.97 (dd, 2H); 3.22-3.27 (m overlapping with H_2O, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.03 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.79 (m, 6H); 7.87 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لهذا المركب كالتالي:

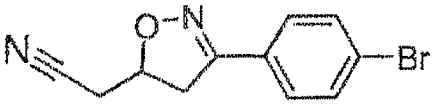
[٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل ميثلن سلفونات.



تم الحفاظ على محلول من [٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] – ميثانول (٨٤,٣٠ جم، ٠,٣٣ مول) (الطلب الدولي رقم WO 01/40222 A1 لشركة AstraZeneca) في داي كلورو ميثان لا مائي (٥٠٠ مل) عند صفر درجة مئوية ومعالجته باستخدام تراى إيثيل أمين (٦٤,١٠ مل، ٠,٤٦ مول) ثم إضافة كلوريد ميثان سلفونيل نقطة نقطة (٣٠,٦٥ مل، ٠,٤٠ مول). وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند صفر درجة مئوية ثم معالجته باستخدام بيكربونات صوديوم مائية (٢٠٠ مل). وتم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي باستخدام داي كلورو ميثان (٢ × ٢٠٠ مل). وتم دمج الأطوار العضوية وتجفيفها (على كبريتات صوديوم) وتركيزها في الفراغ للحصول على مركب العنوان (١١٠ جم) نقي بشكل كاف لاستخدام آخر.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.08 (s, 3H); 3.27 (dd, 1H); 3.47 (dd, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.02 (m, 1H); 7.53 (m, 4H).

[٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] أسيتونيتريل.

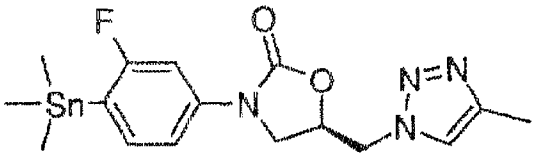


تم تسخين خليط من [٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل ميثان سلفونات (٠,٥٠ جم، ١,٥٠ ملي مول)، وسيانيد صوديوم (٠,١٥ جم، ٣,٠٠ ملي مول)، و N ، N – داي ميثيل فورماميد عند درجة حرارة ٧٥ مئوية لمدة ١٦ ساعة تقريباً. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام أسيتات إيثيل وغسيله باستخدام الماء. وتم تجفيف الطور العضوي (على $MgSO_4$) وتركيزه تحت تفريغ للحصول على مركب العنوان (٠,٤٠ جم) نقية بشكل كافٍ لاستخدام آخر.

MS (ESP): 265, 267 (M, M+2) for $C_{11}H_9BrN_2O$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.94-2.97 (m, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 5.00 (m, 1H); 7.60-7.68 (m, 4H).

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (ترای ميثيل ستانيل) فينيل] – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم نزع غاز خليط من (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١ ، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٥,١٢ جم، ١٢,٧٠ ملي مول) وكلوريد بيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (II) (٠,٤٥ جم، ٠,٠٥ ملي مول) والحفاظ عليه تحت أرجون. وتمت معالجة

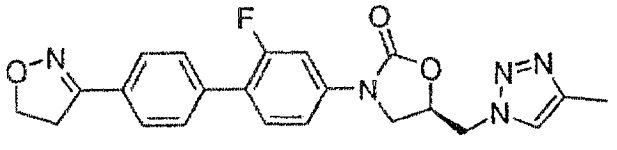
خليط التفاعل باستخدام داي أوكسان (٥٠ مل) ثم باستخدام هكسا ميثيليدين (٥,٠٠جم، ١٥,٣٠ ملي مول) وتم مرة ثانية نزع غاز خليط التفاعل والحفاظ عليه تحت أرجـــون. وتم تسخين خليط التفاعل عند درجة حرارة ٩٠ مئوية لمدة ٢٠ ساعة. وتم إمتزاز خليط التفاعل البارد على سيليكاجل، وتنقيته بكروماتوجراف وميضي [مع تصفية تتابعية متدرجـــة مـــن ٥٠% هكسانات: أسيتات إيثيل إلى ١٠٠% أسيتات إيثيل] للحصول على مركب العنـوان (٣,٩١ جم).

MS (ESP): 440 (MH^+) for $C_{16}H_{21}FN_4O_2Sn$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.09 (t, 9H); 2.00 (s, 3H); 3.65 (dd, 1H); 4.00 (t, 1H); 4.53 (d, 2H); 4.88 (m, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H).

مثال رقم (٧):

(R٥) – ٣ – [٤َ – (٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٢ – فلـــورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل] – ٥ – [(٤- ميثيل – H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تحضير مركب العنوان من (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – [(٤ – ميثيل – H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل) ميثيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٦٠٣ مجم، ١,٥٠ ملي مول) ، و ٣ – [٤ – (تراى ميثيل ستانيل) فينيل] –

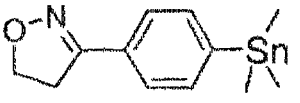
٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول (٥٥٨ مجم، ١,٨٠ ملي مول) باستخدام نفس الإجراء الذي تم استخدامه بشكل أساسي في المثال رقم (١)، (٣٩٤ مجم).

MS (ESP): 422 (M+1) for $C_{22}H_{20}FN_5O_3$

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.22 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.81 (m, 6H); 7.88 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط لهذا المركب كالتالي:

٣ – [٤ – (تراى ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول.



تمت معالجة محلول من ٣ – (٤ – برومو فينيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول (١,٤٠ جم، ٦,١٩ ملي مول) في ١ ، ٤ – داي أوكسان (٣٠ مل)

(F. L. Scott; A. F. Hagarty, R..J. MacConaill, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13*, 1213)

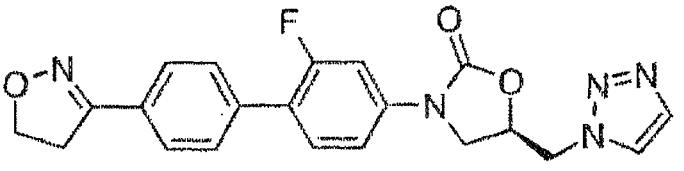
باستخدام كلوريد بيس (تراى فينيل فوسفين) بالاديوم (II) (٢١٧ مجم، ٠,٣١ ملي مول) وتم نزع غاز المحلول والحفاظ عليه تحت أرجون. وتمت معالجة الخليط باستخدام هكساميثيليدتين (٣,٠٠ جم، ٩,١٦ ملي مول) وتم تسخين خليط التفاعل عند درجة حرارة ٩٠ مئوية لمدة ٢٠ ساعة تقريباً. وتم امتزاز خليط التفاعل على سيليكاجل وتنقيته بالكروماتوجراف [مع تصفية تتابعية بتدريج من ٥% إلى ١٠% أسيتات إيثيل: هكسانات] للحصول على مركب العنوان (١,٧٠ جم).

MS APCI): 310, 312 (M, M+2) for $C_{12}H_{17}NOSn$

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.27 (s, 9H); 3.29-3.38 (m, 2H overlapping with H_2O); 4.36 (t, 2H); 7.54-7.63) m, 4H).

مثال رقم (٨):

(R٥) – ٣ – [٤َ- (٤، ٥- داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٢ – فلورو – ١، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل] – ٥ – (H١- ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تحضير مركب العنوان من (R٥)- ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٥٨٢ مجم، ١,٥٠ ملي مول) ، و ٣ – [٤ – (تراى ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول (٥٥٨ مجم، ١,٨٠ ملي مول) باستخدام نفس الإجراء الذي تم استخدامه بشكل أساسي في المثال رقم (١)، (١٧٦ مجم).

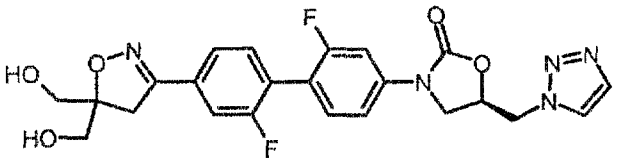
MS APCI): 408 (M+1) for $C_{21}H_{18}FN_5O_3$

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.41 (t, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.52-7.78 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

مثال رقم (٩):

(R٥) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول –٣ – يل] – ٢ ، ٢َ- داي فلورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ –

يـــل} – ٥ – (H١ – ١ ، ٢ ، ٣ – ترايـــازول – ١ – يـــل ميثيـــــل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



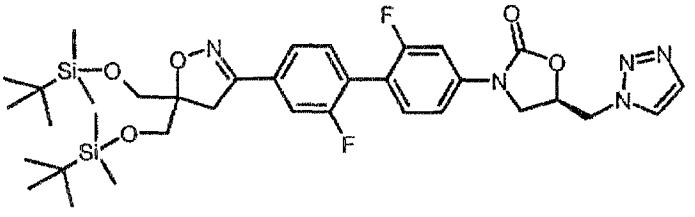
تمت إذابة (R٥) – ٣- {٤َ – [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) ســـيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يـــــل] – ٢، ٢َ – داي فلورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٦٩١ جم، ٠,٩٦٨ ملي مـول) في ترا هيدرو فيوران (٥ مل) وتمت إضافة محلول ١ عياري من فلوريد ترا بيوتيل أمونيـــوم في تتراهيدرو فيوران (٠,٢ مل). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمـــدة ١٥ دقيقة. وتمت إضافة ماء مما أدى إلى وجود المادة المترسبة البيضاء التي تم ترشيحها. وتمـــت إذابة المادة الصلبة في أسيتون وتمت إضافة هكسانات مما أدى إلى وجـــود المـــادة المترســـبة البيضاء التي تم ترشيحها. وتمت إذابة المادة الصلبة في أسيتون وتمت إضافة هكســـانات ممـــا أدى إلى وجود مادة مترسبة. وتم تجميع الناتج المطلوب كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفـــرة (٠,١٨٥ جم).

MS (ESP): 486 (MH^+) for $C_{23}H_{21}F_2N_5O_5$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.51 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.05 (t, 2H); 5.15-5.23 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.49-7.62 (m, 5H); 7.78 (s, 1H); 8.20 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لما سبق كالتالي:

(R٥) – ٣ – {٤َ – [٥، ٥ - بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ ، ٢َ – داي فلورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



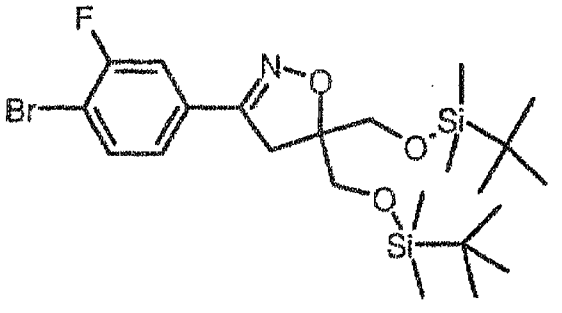
تم دمج ٣ – (٤ – برومو – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول (٠,٦٩٤ جم، ٢,١٧ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – ترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (أنظر مثال ١٣، ٠,٥٦١ جم، ١,٤٥ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٠,٦٥١ جم، ٤,٦٤ ملي مول) ، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٠,١٦٨ جم، ٠,١٤٥ ملي مول) وتم نزع غاز القارورة. وتمت إضافة N ، N – داي ميثيل فورماميد (٥ مل) وماء (٠,٥ مل) وتم تسخين خليط التفاعل حتى درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٤ ساعات. وتم تركيز الخليط ثم فصله كروماتوجرافياً باستخدام من ٥٠ إلى ٧٥% أسيتات إيثيل/ هكسانات. وتم تجميع

القطفات المعنية وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمـــادة صلبـــة صفـــراء فاتحـــة (٠,٦٩١ جم).

MS (ESP): 714 (MH^+) for $C_{35}H_{49}F_2N_5O_5Si_2$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 (s, 6H); 0.02 (s, 6H); 0.78 (s, 18H); 3.13-3.37 (hidden by water peak, 3H); 3.68 (bs, 3H); 3.92 (m, 1H); 4.26 (t, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.41-7.64 (m, 6H); 7.90 (s, 1H); 8.15 (s, 1H).

٣ – (٤ – برومو – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس ({[تـــيرت – بيوتيـــل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول.



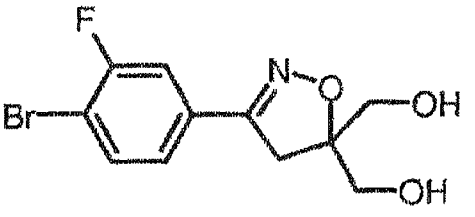
تم تقليب ٣ – (٤ – برومو – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول (٠,٥٠ جم، ١,٥٦ ملي مـــول) في داي كلـــورو ميثان (٥ مل). وتمت إضافة ٤- (داي ميثيل أمينو) بيريدين (٠,٠٣٩ جم، ٠,٣١٢ ملـــي مول) وترای إيثيل أمين (٠,٣٨٠ جم، ٣,٧٤ ملي مول). وتمت نقطة نقطة إضافة محلول ١ عياري من كلوريد تيرت – بيوتيل داي ميثيل سيليل في داي كلورو ميثان (٠,٥١٢ جـــم، ٣,٤٤ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل. وتم تخفيـــف المحلـــول الأصفـــر باستخدام ماء واستخلاصه باستخدام داي كلورو ميثان. وتم تجفيف الطبقة العضوية (علـــى كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها. وتم الفصل الكروماتوجرافي للزيت الأصفر الناتج

باستخدام ٥٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات. وتم تجميع القطفات المطلوبة وتركيزها للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠,٦٩٤ جم).

MS (ESP): (MH^+) for $C_{23}H_{39}BrFNO_3Si_2$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 0.02 (s, 6H); 0.04 (s, 6H); 0.81 (s, 18H); 3.18 (s, 2H); 3.69 (d, 4H); 7.44 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H).

٣ – (٤ – برومو – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول.

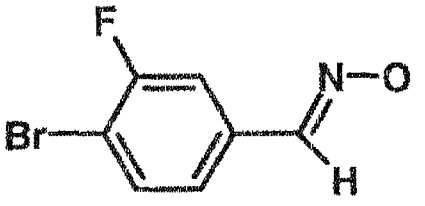


تم تقليب ٢ – ميثيلين – ١ ، ٣ – بروبان دايول (٢,٢٠ جم، ٢٥,٠ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٢٠ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول ١ عياري من داي إيثيل زنك في هكسانات (٣,٤٠ جم، ٢٧,٥ ملي مول)، متبوعاً بمحلول من ٤ – برومو – ٣ – فلورو – N – هيدروكسي بنزين كربوكسيميدويل كلوريد (٦,٣٠ جم، ٢٥,٠ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٤٠ مل). وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة إلى درجة حرارة الغرفة وتم اكتماله بعد أربعة ساعات. وتم تجفيف المحلول بكلوريد أمونيوم واستخلاصه باستخدام داي كلوروميثان. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء (٤,٧٢ جم).

MS (ESP): 305 (MH+) for $C_{11}H_{11}BrFNO_3$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

٤ – برومو – ٣ – فلورو بتزالدهيد أوكسيم.

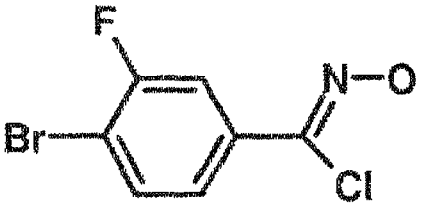


تمت إذابة ٤ – برومو – ٣ – فلورو بتزالدهيد (٤,٠٦ جم، ٢٠ ملي مول) في ميثانول (٣٠ مل) وماء (٣٠ مل). وتمت إضافة هيدروكلوريد هيدروكسيل أمين (٢,٦٥ جم، ٢٥ ملي مول) متبوعاً بكربونات صوديوم (٠,٨٣٤ جم، ١٢ ملي مول) في ماء (٣٠ مل). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم استخلاص الملاط الأبيض باستخدام أسيتات إيثيل للحصول على محلول أصفر. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء (٤,٣٦ جم).

MS (ESP): 220 (MH^+) for C_7H_5BrFNO

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 7.38 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.74 (t, 1H); 8.15 (s, 1H); 11.52 (s, 1H).

٤ – برومو – ٣ – فلورو – N – هيدروكسي بترين كربوكسيميدويل كلوريد.

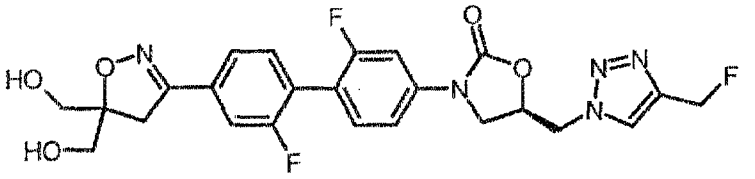


تمت إذابة ٤ – برومو – ٣ – فلورو بترالدهيد أوكسيم (٤,٣٦ جم، ٢٠ ملي مول) في DMF (١٦ مل). وتم خروج فقاقيع غاز كلوريدالهيدروجين في التفاعل لعدة دقائق، ثم تمت إضافة N – كلورو سكسينميد (٢,٩٣ جم، ٢٢ ملي مول) على أجزاء إلى خليط التفاعل. وتم تقليب الخليط طوال الليل. وتم تخفيف المحلول الأصفر باستخدام ماء واستخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية بالماء عدة مرات ثم تجفيفها (على كبريتات مغنيسيوم) ثم ترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء فاتحة (٤,٩٦ جم).

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 7.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.81 (t, 1H); 7.93 (s, 1H).

مثال رقم (١٠):

(R٥) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ ، ٢َ- داي فلورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – {[٤ – (فلورو ميثيل) – ١H- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



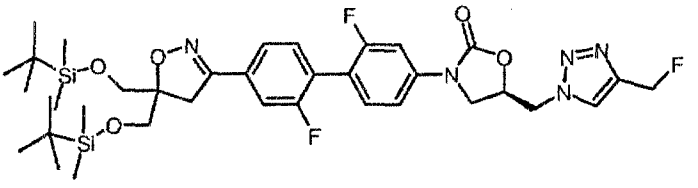
وباستخدام نفس إجراء المثال رقم (٩) السابق بشكل أساسي ولكن بالبدء باستخدام (R٥) – ٣ – {٤َ- [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي] ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ ، ٢َ – داي هيـــدرو – ١ ، ١َ- باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – {[- (فلورو ميثيل) –H١- ١، ٢، ٣ – ترايـــازول – ١ – يل] ميثيل} – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٥٢٣ جم، ٠,٧ ملي مول) تم الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بنية فاتحة (٠,١٧٠ جم).

MS (ESP): 518 (MH^+) for $C_{24}H_{22}F_3N_5O_5$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 (s, 4H); 3.99-4.04 (m, 1H); 4.36 (t, 1H); 4.94 (d, 2H); 5.10-5.24 (m, 3H); 5.44 (s, 1H); 5.60 (s, 1H); 7.45-7.66 (m, 6H); 8.44 (d, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط لما سبق كالتالي:

(R٥) – ٣ – [٤َ- [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكســـي} ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢ ، ٢َ – داي فلـورو – ١ ، ١َ – باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – {[٤ – (فلـــورو ميثيـــل) – H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



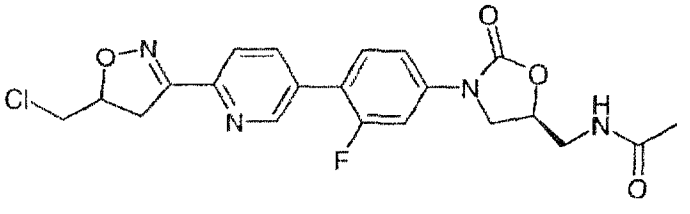
وباستخدام نفس إجراء المثال رقم (١) بشكل أساسي، ولكن بالبدء باستخدام (R٥) – ٥ – {[٤ – (فلورو ميثيل) – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٦٦١ جم، ١,٥٥ ملي مول)، تم الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صفراء فاتحة (٠,٥٢٣ جم).

MS (ESP): (MH^+) for $C_{36}H_{50}F_3N_5O_5Si_2$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 0.04 (s, 6H); 0.05 s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 1H); 3.71 (bs, 3H); 3.93 (s, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.51-7.64 (m, 5H); 8.38 (d, 1H).

مثال رقم (١١):

N – {[(S٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} أسيتاميد.



تم تعليق N – {[(S٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} أسيتاميد (مثال ٦٠ ، الطلب

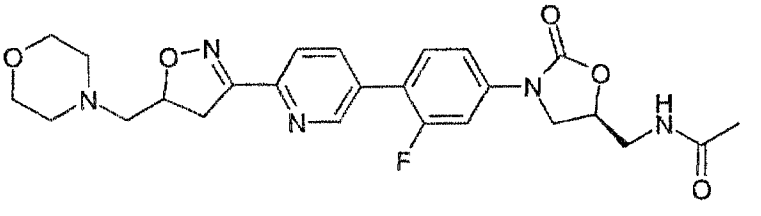
الدولي رقم WO 2003/022824) (٣٢٠ مجم، ٠,٧٥ ملي مول) ،وترای فينيـــــل فوســـفين (٢٩٣ مجم، ١,١٢ ملي مول) في ١٠ مل من أسيتو نيتريل. وتمت إضافة كربون تتراكلوريد (٠,٧ مل، ٧,٢٧ ملي مول) وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٦٥ مئويـــة لمـــدة ٣٠ دقيقة، للحصول على محلول رائق. وتم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفـــة واخضاعـــه مباشرة لفصل كروماتوجرافي (على سيليكا جل، مع تصفية تتابعية باستخدام ٤% ميثـــانول في داي كلورو ميثان) للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربـــة للصفـــرة (١٨٦ مجم).

MS (electrospray): 447 (M+1) for $C_{21}H_{20}ClN_4O_4F$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 (s, 3H); 3.41 (m, 3H); 3.63 (dd, 1H); 3.86 (m, 3H); 4.18 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 7.47 (bd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.83 (brs, 1H).

مثال رقم (١٢):

N – {[(S٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ - {٦ – [٥ – (مورفولين – ٤ – يل ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} أسيتاميد.



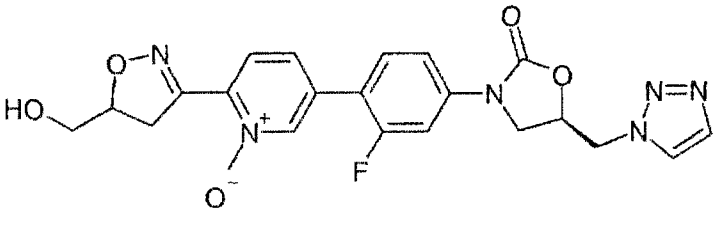
تمت إذابة N – {[(S٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥ – (كلورو ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلـــورو فينيـــل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} أسيتاميد (مثال رقـم ١١) (١٥٠ مجم، ٠,٣٤ ملي مول)، ومورفولين (٠,٣ مل، ٣,٤٣ ملي مـــول)، ويوديـــد تـــترابيوتيل أمونيوم (٥ مجم، ٠,٠١٤ ملي مول) في DMSO لا مائي (١ مل) وتسخينه عنـــد درجـــة حرارة ٩٥ مئوية لمدة يوم. وتم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة ثم تخفيفـــه باســـتخدام أسيتونيتريل (٥ مل) وداي إيثيل إثير (٥ مل). وتم تجميع المادة المترسبة وشطفها باســـتخدام داي إيثيل إيثر وتجفيفها في الفراغ للحصول على مركب العنوان (١٢٥ مجم).

MS (electrospray): 498(M+1) for $C_{25}H_{28}N_5O_5F$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 (s, 3H); 2.55 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.38 – 3.60 (m, 8H); 3.78 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (dd, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.82 (brs, 1H).

المثال المرجعي رقم (١٣):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ١ – أوكسيدو بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكســـازوليدين – ٢ – أون:



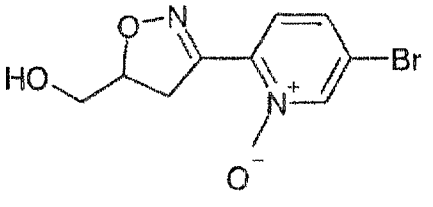
تم دمج [٣ – (٥ – برومو – ١ – أوكسيدو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (١٥٠ مجم، ٠,٥٥ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣، ٢ – داي أوكســابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٣٢٠ مجم، ٠,٨٢ ملي مول)، وكربونات بوتاســيوم (٣٠٠ مجم، ٢,١٧ ملي مول)، وتتراكيس (تراى فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٦٣ مجـــم، ٠,٠٥ ملي مول) وتعليق ذلك في THF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عنـــد ٧٥ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات، ثم تخفيفه باستخدام أسيتات إيثيل وماء. وتم تجميع المادة الصلبة على مرشح وشطفها بأسيتات إيثيل ثم بالماء ثم تجفيفها في الفراغ للحصول على الناتج النقي كمادة صلبة سوداء مائلة للصفرة ، (١١٥ مجم).

MS (electrospray): 455 (M+1) for $C_{21}H_{19}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.39 - 3.66 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.55 – 7.62 (m, 2H); 7.68 – 7.83 (m, 3H); 8.18 (s, 1H); 8.53 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمركب السابق كالتالي:

[٣ – (٥ – برومـــو – ١ – أوكســـيدوبريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول.



تمت إذابة [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٠,٥ جم، ١,٩٤ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٠ مل) وتمت إضافة حمض ٣ – كلورو بربترويك (رطب ، ٧٠% : ٠,٧٧ جم، ٤,٠٥ ملي مول). وتم تسخين الخليط حتى درجة حرارة ٤٠ مئوية لمدة ساعة ثم تمت إضافة جزء إضافي من حمض ٣ – كلورو بر بترويك (رطب، ٧٠% : ٠,٧٧ جم، ٤,٠٥ ملي مول) متبوعاً بالتسخين المستمر عند درجة حرارة ٤٠ مئوية لمدة ٣ ساعات. وتم تركيز المحلول وتنقيته بالكروماتوجراف (على سيليكاجل، مع تصفية تتابعية باستخدام ٢٥ إلى ٧٥% أسيتو نيتريل في داي كلورو ميثان) للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء، ٣٧٣ مجم.

MS (electrospray): 274 (M+1) for $C_9H_9BrN_2O_3$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.45 - 3.65 (m, 4H); 4.75 (m, 1H); 5.05 (t, 1H); 7.65 (m, 2H); 8.70 (s, 1H).

[٣ – (٥ – برومو – بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو – أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول.

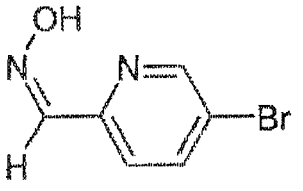
تمت إضافة ٥ – برومو – بيريدين – ٢ – كربالهيد أوكسيم (٦٠ جم، ٢٩٨,٥ ملي مول) وكحول أليل (٤٩,٧ مل) إلى تتراهيدرو فيوران (٢٠٠ مل) تم تمت إضافة قاصر للألوان (٢٠١٦ مل). وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة أربعة ساعات، متبوعة بالاستخلاص باستخدام تتراهيدروفيوران (٢ × ٢٠٠ مل). وتم دمج الطبقات العضوية

وتجفيفها على كبريتات صوديوم وتركيزها في الفراغ للحصول على الناتج المطلوب (٣٨,٨ جم).

MS (electrospray): 274 (M+1) for $C_9H_9BrN_2O_3$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.45 - 3.65 (m, 4H); 4.75 (m, 1H); 5.05 (t, 1H); 7.65 (m, 2H); 8.70 (s, 1H).

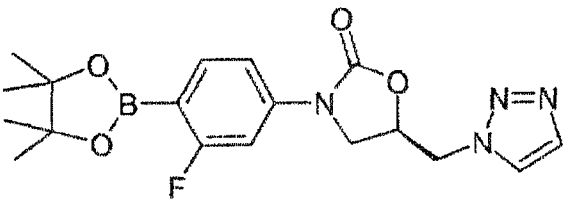
٥ – برومو – بيريدين – ٢ – كربالدهيد أوكسيم.



تمت إضافة ٥ – برومو – بيريدين – ٢ – كربالدهيد (CAS # 31181-90-5 ، ٦٠ جم، ٣٢٢ ملي مول) إلى ميثانول (٧٠٠ مل) ثم تمت إضافة ماء (٧٠٠ مل) متبوعاً بإضافة هيدروكلوريد هيدروكسي أمين (٢٨ جم، ٤٠٣ ملي مول). وتمت إضافة كربونات صوديوم (٢٠,٥ جم، ١٩٣.٢ ملي مول) في ماء (٢٠٠ مل) وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ٣٠ دقيقة. وتم بعدئذ إضافة (٥٠٠ مل) ماء وتم ترشيح المادة المترسبة وغسيلها بالماء (٢ × ٣٠٠ مل) للحصول على الناتج المطلوب (٦٠ جم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H); 11.84 (s, 1H).

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون:



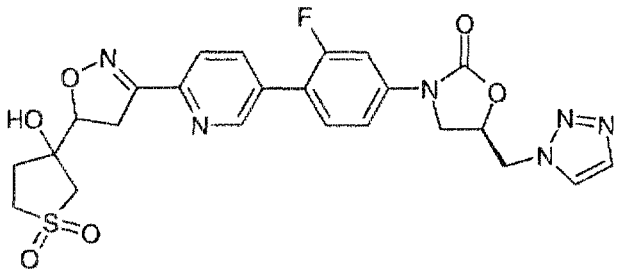
تم في (١٥ مل) من DMSO تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) - ٥ – (H١ - ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون (٢ جم، ٥,١٥ ملي مول) (قارن، المثال رقم ١)، وبيس (بيناكولاتو) داي بورون (٢,٦٢ جم، ١٠,٣ ملي مول) ، وأسيتات بوتاسيوم (٢,٥ جم، ٢٥,٥ ملي مول) ، والمعقد ١ ، ١َ – [بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلورو بالاديوم (II) داي كلورو ميثان (٠,٣٨ جم، ٠,٥٢ ملي مول). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٤٠ دقيقة للحصول على محلول أسود رائق. وتم بعدئذ إضافة أسيتات إيثيل (١٥٠ مل) وتم ترشيح الخليط من خلال سليت، وغسيله باستخدام NaCl مشبع (٢ × ١٠٠ مل) وتجفيفه على كبريتات وتبخيره. وتمت تنقية البقية بالكروماتوجراف (على سيليكا جل، من ٤٠ إلى ١٠٠% أسيتات إيثيل في هكسان، وتبع ذلك من ١ – ٥% أسيتو نيتريل في أسيتات إيثيل) للحصول على الناتج كمادة صلبة صوداء متبلرة مائلة للصفرة، ١,٩٧ جم (٩٨%).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H).

مثال رقم (١٤):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (٣ – هيدروكسي - ١، ١ – داي أوكسيدوتتراهيدرو – ٣ – ثينيل) - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل]

بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة تتراهيدرو ثيوفين – ٣ – أون (٣,١٢٥ جم، ٣٠,٥ ملي مول) في THF (١٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة بروميد فينيل مغنيسيوم (محلول THF بتركيز ١ مولر، ٣٢,١ مل ، ٣٢,١ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة ونصف. وتم تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل وغسيله بماء ثم بمحلول ملح مشبع ثم تجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على ٣ – فينيل تتراهيدرو ثيوفين – ٣ – أول كزيت برتقالي غامق (٣,١٨جم).

وتم دمج ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (١,٥١ جم، ٦,٤٢ ملي مول) و ٣ – فينيل تتراهيدروثيوفين – ٣ – أول (٢,٥٠ جم، ١٩,٣ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٢٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت نقطة نقطة إضافة محلول من تراى إيثيل أمين (٠,٩٨٢ مل ، ٧,٠٦ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٧ مل) خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ٣ ساعات ثم تخفيفه باستخدام ٥٠ مل أسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق،وتم شطف المواد الصلبة باستخدام أسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت الغليظ الذي تمت تنقيته

بكروماتوجراف وميضي (على سيليكا جـــل، ومـــن ١٥ إلى ٥٠% أســـيتات إيثيـــل في هكسانات). ولقد أعطى تبخير القطفات الملائمة ٣ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يـــل] تـــتراهيدروثيوفين – ٣ – أول كزيت نقي غليظ (٤٣٨ مجم). وتمت أكسدة هذه المادة في الخطوة التالية بـــدون وصـــف آخر.

وتمت إذابة ٣ – [٣ – (٥ – برومو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] تتراهيدروثيوفين – ٣ – أول (٤٣٨ مجم، ١,٣٣ ملي مـــول) في أسيتو نيتريل (٩ مل)، وتمت إضافة ماء (٦ مـــل) وبوتاســـيوم بروكســـو مونوكبريتـــات (أوكسون ، ٣,٠٦ جم، ٤,٩٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمـدة ٤ ساعات. وتم تخفيف المحلول بأسيتات إيثيل وغسيله باستخدام ماء وتجفيفه على كبريتـات صوديوم. ولقد أنتج التبخير ٣ – [٣ – (٥ – برومو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥– داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] تتراهيدروثيوفين – ٣ – أول ١ ، ١ – داي أكسيد خام كمادة صلبة سوداء ضاربة للصفرة (٣١٠ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.24 – 2.62 (m, 2 H); 2.69 – 2.94 (m, 2H); 2.99 – 3.19 (m, 2 H); 3.35 – 3.56 (m, 2 H); 4.66 – 4.92 (m, 1 H); 5.51 & 5.50 (2 x d, 1H); 7.84 (dd, 1 H); 8.12 (dd, 1 H); 8.79 (d, 1 H); 11.95 (bs, 1H)

وتم تعليق ٣ – [٣ – (٥ – برومـــو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] تتراهيدرو ثيوفين – ٣ – أول ١ ، ١ – داي أكســـيد (٣١٠ مجم، ٠,٨٥٨ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تـــترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيـــل] – ٥ – (H١ – ١ ، ٢،

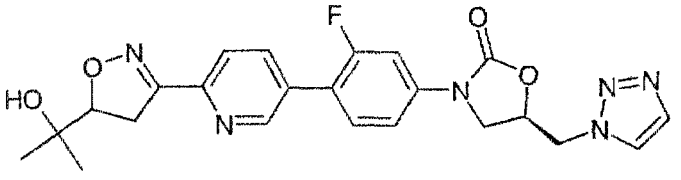
٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٣٦٦ مجم، ٠,٩٤٤ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٧١١ مجم، ٥,١٥ ملي مول)، وتم تعليق تتراكيس (تراى فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٩٩ مجم، ٠,٠٨٥ ملي مول) في DMF (٧ مل) وماء ٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعتين ونصف، وتخفيفه بالماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل ثلاث مرات. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف عمود وميضي (على سيليكاجل، ومن ٠,٥ إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان) مما أدى إلى الحصول على مادة خام تمت أيضاً تنقيتها بالطور العكسي لـ HPLC تحضيري (C18 / أسيتونيتريل/ ماء/ ٠,١% حمض تراى فلورو أسيتيك). ولقد أدى تبخير القطفات المناسبة للحصول على (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (٣ – هيدروكسي – ١، ١ – داي أوكسيدوتتراهيدرو – ٣ – ثينيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٢٥ مجم).

MS (electrospray): 543(M+1) for $C_{24}H_{23}FN_6O_6S$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.15 (m, 2H); 3.13 – 3.29 (m, 4 H); 3.43 – 3.57 (m, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.82 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.83 (s, 1 H).

مثال رقم (١٥):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ – هيدروكسي – ١ – ميثيل إيثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكســازوليدين – ٢ – أون.



تم دمج ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريـد (١,٠ جم، ٤,٢٦ ملي مول) و ٢ – ميثيل – ٣ – بيوتين – ٢ – أول (٤,٥ مـــل، ٤٣ ملـــي مول) في أسيتات إيثيل (١٠ مل) وتبريدها حتى صفر درجة مئوية. وتمت نقطة نقطة إضافـة محلول من تراى إيثيل أمين (٠,٧١ مل، ٥,١ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٤ مل) خـــلال ١٠ دقائق. وتم السماح للخليط بالوصول ببطء إلى درجةحرارة الغرفة خلال ٤ ســاعات ثم تخفيفه إلى ٥٠ مل باستخدام أسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق وتم شطف المـــواد الصلبـــة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت الغليظ الذي تمـــت معالجتـــه بالموجات الصوتية مع هكسان ثم ترشيحه وتجفيفه تحت تفريغ للحصول علـــى ٢ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل)-٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكســـازول – ٥ – يـــل] بروبان – ٢ – أول خام كمادة صلبة رمادية، (١,١ جم). وتم استخدام هذه المـــادة في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

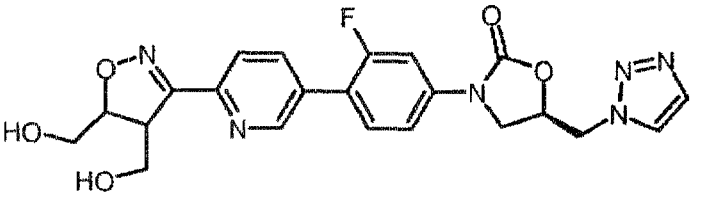
وتم تعليق ٢ – [٣ – (٥ – بروموبيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] بروبان – ٢ – أول (٢٠٠ مجم، ٠,٧٠ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٣٠٠ مجم، ٠,٧٧ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٦٠٠ مجم، ٤,٣٤ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (O) (٨٥ مجم، ٠,٠٧٤ ملي مول) في DMF (٤ مل) وماء (٠,٤ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ساعة ونصف ثم تخفيفه باستخدام ملء. وتم تجميع المواد الصلبة على مرشح وإذابتها في ميثانول وامتزازها على سيليكاجل وتنقيتها بكروماتوجراف وميضي (على سيليكاجل، ومن ١ إلى ١٠% ميثانول/ داي كلورو ميثلن) للحصول على المادة الصلبة التي تم سحقها باستخدام إثير للحصول على (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ – هيدروكسي – ١ – ميثيل إيثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة بيضاء (١١٦ مجم). وكانت نقطة الانصهار عند ١٩٧ درجة مئوية.

MS (electrospray): 467 (M+1) for $C_{23}H_{23}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.11 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 3.40 (d, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.53 (t, 1H); 4.64 (s, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

مثال رقم (١٦):

(R٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٤، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ – (H١ - ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تقلب ٣ – (٥ – برومو – ٢ – بيريديل) – ٤ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ٥ – داي هيدروأيزوكسازول (٠,٣٤٦ جم، ١,٢١ ملي مول) ،و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو - ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ - ١ ، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٠,٢٩١ جم، ٠,٧٥ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٠,٣٣٧ جم، ٢,٤ ملي مول) في N ، N – داي ميثيل فورماميد (٥ مل). وتمت إضافة تتراكيس (تراى فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٠,٠٨٧ جم، ٠,٧٥ ملي مول) متبوع بإضافة ماء (٠,٥ مل). وتم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ساعتين. وتمت إضافة ماء إلى الخليط مما أدى إلى وجود المادة المترسبة التي تم ترشيحها. وتم استخلاص ناتج الترشيح باستخدام أسيتات إيثيل. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها. وتم تجفيف الزيت الأصفر باستخدام داي ميثيل

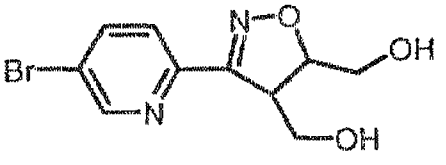
سلفوكسيد (١,٥ مل) وتنقيته باستخدام Gilson HPLC . وتم تجميع القطفات المعنية وتجفيفها في حالة مجمدة للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء (٠,١٠١ جم).

MS (ESP): 469 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.74 (s, 3H); 3.3.45-3.58 (hidden by water peak, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.95-8.05 (m, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط لما سبق كالتالي:

٣ – (٥ – برومو – ٢ – بيريديل) – ٤ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول.



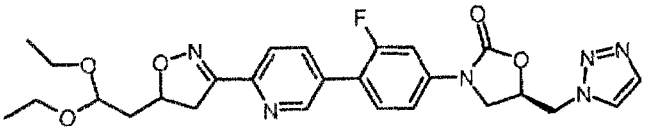
تمت إذابة ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٠,٥٠٠ جم، ٢,١٢ ملي مول) في تتراهيدروفيوران (٥ مل) وتقليبه عند درجة حرارة صفر مئوية. وتمت إضافة ٢ – بيوتين – ١ ، ٤ – دايول (٠,٧٤٨ جم، ٨,٤٩ ملي مول) متبوعة بإضافة تراى إيثيل أمين (٠,٢٣٦ جم ، ٢,٣٣ ملي مول) نقطة نقطة في تتراهيدرو فيوران (٥ مل). وتم ترك خليط التفاعل للتدفئة حتى درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف الخليط الأصفر باستخدام ماء واستخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية بالماء وتجفيفها (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء (٠,٣٤٦ جم).

MS (ESP): 288 (MH^+) for $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.57 (t, 2H); 3.79-3.98 (m, 3H); 4.68 (m, 1H); 4.83 (t, 1H); 5.03 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.76 (ds, 1H).

مثال رقم (١٧):

٥ (R٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥ – (٢، ٢ – داي إيثوكسي إيثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم دمج ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (٢، ٢ – داي إيثوكسي إيثيل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين (٠,٧٠ جم ، ٢,١٣ ملي مول) ، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٠,٥٥٠ جم، ١,٤٢ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٠,٦٣٦ جم، ٤,٥٤ ملي مول) وتقليبها في N ، N – داي ميثيل فورماميد (١٠ مل). وتمت إضافة تتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٠,١٦٢، ٠,١٤٢ ملي مول) وتبع ذلك إضافة ماء (١ مل). وتم تسخين خليط التفاعل حتى درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٦ ساعات ثم تخفيفه باستخدام ماء واستخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها. وتم

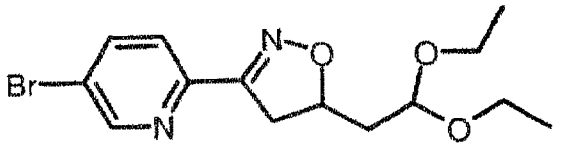
الفصل الكروماتوجرافي للزيت الأصفر باستخدام أسيتات إيثيل وتركيزه وغسيله بالماء عدة مرات. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها. وتمت إذابة المادة الصلبة الصفراء في داي كلورو ميثان وتنقيتها على لوحات TLC تحضيرية باستخدام ٨٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات. وتم اقتطاع القطفات المعنية وغسيلها بأسيتات إيثيل وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة بيضاء (٠,٠٨٥ جرام).

MS (ESP): 525 (MH^+) for $C_{26}H_{29}FN_6O_5$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 0.96-1.22 (m, 6H); 1.78-2.00 (m, 2H); 3.39-3.72 (m, 6H); 3.96 (m, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.65 (t, 1H); 4.70-4.94 (m, 3H); 5.10-5.25 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.90-8.10 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط للمركب السابق كالتالي:

٥ – برومو – ٢ – [٥ – (٢، ٢ – داي إيثوكسي) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين.



تم تقليب ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٠,٥٤٠ جم ، ٢,٣٠ ملي مول) في تتراهيدرو فيوران (١٠ مل). وتمت إضافة ٣ – بيوينال – داي إيثيل اسيتال (١,٠٠ جم، ٦,٩٣ ملي مول) متبوعة بإضافة هيبوكلوريت

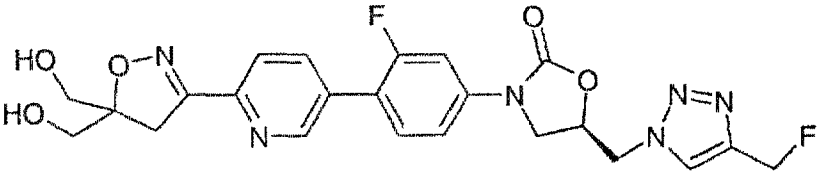
صوديوم (١٥ مل) وتقليبه طوال الليل. وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام أسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي وتجفيفها (على كبريتات مغنيسيوم)، وترشيحها وتركيزها. وتم الفصل الكروماتوجرافي للزيت الأصفر باستخدام ١٥% أسيتات إيثيل/ هكسانات. وتم تجميع القطفات المعنية للحصول على الناتج المطلوب كزيت أصفر (٠,٧٠٤ جم).

MS (ESP): 344 (MH^+) for $C_{14}H_{19}BrN_2O_3$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 1.04-1.20 (m, 6H); 1.86-1.95 (m, 2H); 3.17 (dd, 1H); 3.35-3.65 (m, 5H); 4.63 (t, 1H); 4.74-4.82 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.78 (ds, 1H).

مثال رقم (١٨):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ - {٦ – [٥ ، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) - ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ - يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – {[٤ – (فلورو ميثيل) - H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم دمج ٣ – (٥ – برومو – ٢ – بيريدينيل – ٥ ، ٥ – (H٤) – أيزو كسازول داي ميثيل (٤٠٠ مجم، ١,٣٩ ملي مول)، و (R٥) – ٥ – {[٤ - (فلورو ميثيل) – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ –

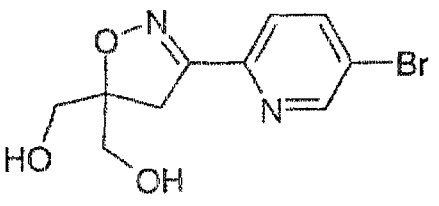
تـــراميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكســـابورولان – ٢ – يـــل) فينيـــــل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٧٠٣ مجـــــم ، ١٦٧ ملـــي مـــول)، وكربونات بوتاسيوم (٧٦٨ مجم، ٥,٥٦ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيـــــل فوســـفينو) بالاديوم (0) (٨٠ مجم، ٠,٠٧ ملي مول) وتعليق ذلك في DMF (٨ مل) وماء (١ مـــــل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ساعتين ثم صبه في ماء بارد (٢٠ مل). وتم تجميع المواد الصلبة المتشكلة وشطفها بالماء وغسيلها بداي كلورو ميثان (٥ مل)، وتمت أيضاً تنقية المواد الصلبة بكروماتوجراف العمود، مع تصفية تتابعية باستخدام ٨% ميثـــانول في داي كلورو ميثان للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢٧٥ مجم).

MS (ESP): 501.15 (M+1) for $C_{23}H_{22}F_2N_6O_5$

^{1}H-NMR(300Mz) (DMSO-d_6) δ: 3.34 (m, overlap with solvent peak, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.02 (t, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.50 (d, br, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 8.0 (overlapping m, 2H); 8.41 (s, br, 1H); 8.85 (s, br, 1H)ppm.

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثال السابق كالتالي:

٣ – (٥ – برومو – ٢ – بيريدينيل – ٥ ، ٥ (H٤) – أيزوكسازول داي ميثانول.



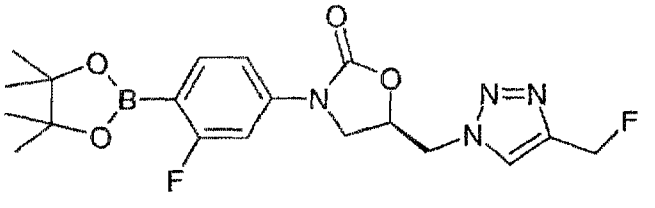
تمت إذابة ٢ – [٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروكسازول – ٣ – يل] – ٥ – برومو بيريدين (١٠,٢ جم، ١٩,٨

ملي مول) في تتراهيدرو فيوران لا مائي (٣٠ مل)، وتبريده حتى صفر درجة مئوية، وتمت نقطة نقطة إضافة فلوريد تترابيوتيل أمونيوم (٤٩,٤ مل، ٤٩,٤ ملي مول) إلى المحلول . وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة حتى درجة حرارة الغرفة أثناء التقليب لمدة ٩٠ دقيقة. وتمت إضافة أسيتات إيثيل (١٠٠ مل) وماء (٥٠ مل) إلى الخليط، وتم فصل الطبقتين، وتم مرة غسيل الطور العضوي بمحلول ملحي وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائي وتركيزه تحت تفريغ وتنقيته بكروماتوجراف عمود، مع تصفية تتابعية باستخدام ٥٠% هكسانات في أسيتات إيثيل للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤,٤٩ جم).

MS (ESP): 288 (M+1) for $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$

^{1}H-NMR(300Mz) (DMSO-d_6) δ: 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

(R٥) – ٥ – {[٤ – (فلورو ميثيل) – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥- تراميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

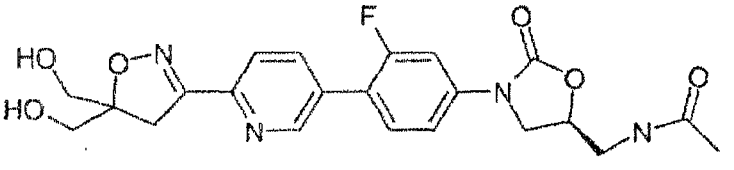


تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ - {[٤ – (فلورو ميثيل) – H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل] ميثيل} – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١) (٤,٠ جم، ٩,٥ ملي مول)، وبيس (بيناكولاتو) داي بورون (٦,٠ جم، ٢٣,٧٥ ملي مول) ، وأسيتات بوتاسيوم (٣,٢٤ جم، ٣٣,٧٥ ملي مول)،

ومعقد ١، ١َ – [بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلـــورو بـــالاديوم (II) داي كلورو ميثان (٠,٦٩٥ جم، ٠,٩٥ ملي مول) في DMSO (٢٥ مل). وتم تسخين الخليـــط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٩٠ دقيقة للحصول على محلول أسود رائق. وبعد التـــبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم بعدئذ إضافة أسيتات إيثيل (٢٥٠ مل) وتم ترشيح الخليط مـــن خلال سليت، وغسيله باستخدام NaCl مشبع (٢ × ١٠٠ مل)، وتجفيفه علـــى كبريتـــات صوديوم وتركيزه حتى الجفاف. وتمت إذابة البقية القائمة في داي كلورو ميثان (٣٠ مـــل)، وتبع ذلك إضافة هكسانات ببطء (١٠٠ مل) وتم ترشيح المادة المترسبة الناتجـــة وغســـيلها باستخدام ٥٠% داي كلورو ميثان في هكسانات وجمعها كمنتج مطلوب (٢,٧٣ جـــم) تم استخدامه مباشرة كمادة وسيطة بدون تنقية إضافية.

مثال رقم (١٩):

N – {[(S٥) – ٣ – (٣ - فلورو – ٤ – {٦ – [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} أسيتاميد.



تم دمج ٣ – (٥ – برومـــو – ٢ – بـــيريدينيل) – ٥ ، ٥ – (H٤) أيزوكســـازول داي ميثانول (٣٠٠ مجم، ١,٠٤٥ ملي مول)، و N – ({(S٥) – ٣ – [٣ – فلـــورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورلان – ٢ – يل) فينيـــل] – ٢

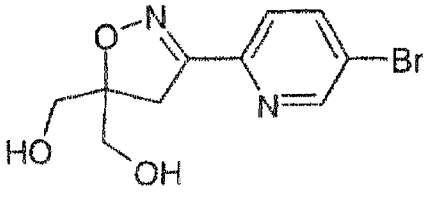
– أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل} ميثيل) أسيتاميد (قارن مثال رقم ١٣) (٤٣٤ مجم ، ١,١٥ ملي مول) ، وكربونات بوتاسيوم (٥٧٧ مجم ، ٤,١٨ ملي مـــول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٦٠ مجم، ٠,٠٥ ملي مول) وتعليق ذلك في DMF (٨ مل) وماء (١ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ساعتين، ثم صبه في ماء بارد (٨٠ مل). وتم تجميع المواد الصلبة المتشكلة، وشطفها بالماء وغســـيلها بداي كلورو ميثان (٥ مل)، وتمت أيضاً تنقية المواد الصلبة بكروماتوجراف الوميض، مـــع تصفية تتابعية باستخدام ٨% ميثانول في داي كلورو ميثان للحصول على مركب العنـــوان كمادة صلبة بيضاء (١٤٠ مجم).

MS (ESP): 459.13 (M+1) for $C_{22}H_{23}FN_4O_6$

^{1}H NMR(300Mz) (DMSO-d_6) δ: 1.82 (s, 3H); 3.30 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.53 (m, 4H); 3.80 (dd, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.02 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.70 (m, 2H); 8.0 (overlapping m, 2H); 8.21 (m, 1H); 8.85 (s, 1H) ppm.

وتم تحضير المركب الوسيط لما سبق كالتالي:

٣ – (٥ – برومو – ٢ – بيريدينيل) – ٥ ، ٥ (H٤) – أيزوكسازول داي ميثانول.



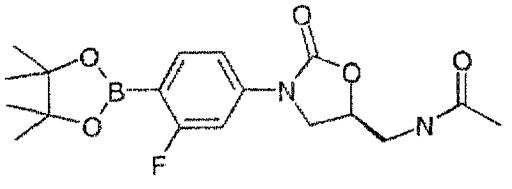
تمت إذابة ٢ – [٥ ، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيـل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٥ – برومو بيريدين (١٠,٢ جـــم،

١٩,٨ ملي مول) في ترا هيدروفيوران لا مائي (٣٠ مل)، وتبريده حتى صفر درجة مئوية، وتمت إضافة فلوريد ترابيوتيل أمونيوم (٤٩,٤، ٤٩,٤ ملي مول) نقطة نقطة إلى المحلول. وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة إلى درجة حرارة الغرفة أثناء التقليب لمدة ٩٠ دقيقة. وتمت إضافة أسيتات إيثيل (١٠٠ مل) وماء (٥٠ مل) إلى الخليط، وتم فصل الطبقتين، وتم مرة ثانيا غسيل الطور العضوي بمحلول ملحي وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائية، وتركيزه تحت تفريغ وتنقيته بكروماتوجراف عمود، مع تصفية تتابعية باستخدام ٥٠% هكسانات في أسيتات إيثيل للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤,٤٩ جم).

MS (ESP): 288 (M+1) for $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$

^{1}H-NMR(300Mz) (DMSO-d_6) δ: 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

N – ({(٥S) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل} ميثيل) أسيتاميد.

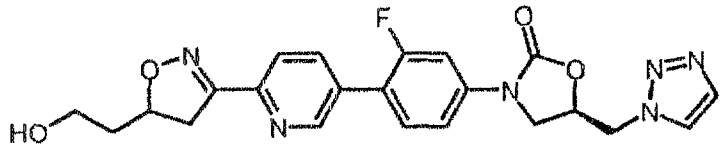


تم تعليق N – ({(٥S) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٢ – أوكسو – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل} ميثيل) أسيتاميد (١,٠ جم، ٢,٦٥ ملي مول)، وبيس (بيناكولاتو) داي بورون (١,٦٨ جم، ٦,٦ ملي مول)، وأسيتات بوتاسيوم (٠,٩ جم،

٩,٢٧ ملي مول) ، ومعقد ١، ١َ- [بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلـــورو بالاديوم (II) داي كلورو ميثان (٠,١٩٤ جم، ٠,٢٦٥ ملي مول) في DMSO (١٠ مـل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٩٠ دقيقة للحصول على محلول أســود رائق. وبعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة أســيتات إيثيــل (١٥٠ مــل) وتم ترشيح الخليط من خلال سليت، وغسيله باستخدام محلول ملحي مشبع (٢ × ١٠٠ مــل)، وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتركيزه حتى الجفاف. وتمت إذابة البقيـــة القاتمـــة في داي كلورو ميثان (٥ مل)، وتبع ذلك إضافة هكسانات (٢٠ مل) ببطء، وتم ترشـــيح المـــادة المترسيبة الناتجة غسيلها باستخدام ٥٠% داي كلورو ميثان في هكسانات وتجميعها كمنتـــج مطلوب (٠,٩٩ جم) تم استخدامه مباشرة كمركب وسيط بدون تنقية إضافية.

مثال رقم (٢٠):

(R٥) – ٣ – (٣ - فلورو – ٤ – {٥ – [٥ – (٢ – هيدروكسي إيثيــل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بـــيريدين – ٣ – يــل} فينيــل) – ٥ – (H١ - ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١ ، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون.



باستخدام نفس الإجراء المستخدم في مثال رقم (١٦) ولكن بالبدء بالمركب ٢ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] إيثــانول

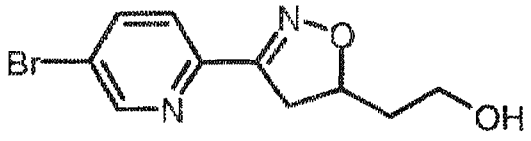
(٠,٣٠٥ جم، ١,١٠ ملي مول)، تم الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٠,٠٧٥ جم).

MS (ESP): 452 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_4$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 2.98 (t, 2H); 3.27-3.40 (2H, hidden by water peak); 3.73-3.77 (m, 2H); 3.96-3.99 (m, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.93 (t, 1H); 5.18-5.21 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.07-8.16 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.88 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط للمركب السابق كالتالي:

٢ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] إيثانول.



تم تقليب ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (١,٠٠ جم ، ٤,٢٥ ملي مول) في تتراهيدرو فيوران (٢٠ مل). وتمت إضافة ٣ – بيوتين – ١ – أول (٠,٧٦٤ جم، ١٠,٦ ملي مول) ثم إضافة هيبوكلوريت صوديوم (٣٠ مل) والتقليب طوال الليل. وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام أسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي. وتجفيفها (على كبريتات مغنيسيوم) ، وترشيحها وتركيزها. وتم الفصل الكروماتوجرافي للزيت الأصفر باستخدام ١٠- ٥٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات. وتم تركيز القطفات المعنية إلى زيت بني، تمت تنقيته باستخدام لوحات

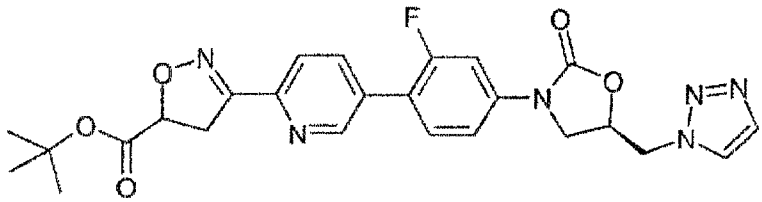
TLC تحضيرية باستخدام ٥٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات للحصول على الناتج المطلـــوب كمادة صلبة صفراء (٠,٣٥٢ جم).

MS (ESP): 272 (MH^+) for $C_{10}H_{11}BrN_2O_2$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (t, 2H); 3.26-3.40 (2H, hidden by water peak); 3.74 (q, 2H); 4.92 (t, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.83 (s, 1H).

مثال رقم (٢١):

تيرت – بيوتيل ٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – كربوكسيلات.



تم تعليق تيرت – بيوتيـــل ٣ – (٥ – برومـــو بـــيريدين – ٢- يـــل) – ٤ ، ٥ – داى هيدروأيزوكسازول – ٥ – كربوكسيلات (١,٣٧ جم ، ٤,٢٠ ملي مـــول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلـــــورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تـــــــــــترا ميثيل – ١ ، ٣ ، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يـــــل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (١,٩٦ جم، ٥,٠٤ ملي مول) (قـــــارن مثال رقم ١٣)، وكربونات بوتاسيوم (٣,٥ جم، ٢٥,٤ ملي مول)، وتـــتراكيس (تـــراى فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٤٤٠ مجم، ٠,٣٨ ملي مول) في DMF (٢٠ مل) ومـــاء (٢

مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ٤٥ دقيقة، وتخفيفه بماء، واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفه على كبريتات صوديوم، وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكا جل، و ٠,٥ – ٥% CH_2Cl_2 /MeOH) للحصول على المادة الصلبة التي تم سحقها بإثير للحصول على تيرت – بيوتيل ٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – كربوكسيلات كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (١,٢ جم). وكانت نقطة الإنصهار عند ١٦٥- ١٦٨°.

MS (electrospray): 509 (M+1) for $C_{25}H_{25}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.44 (s, 9H); 3.59 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

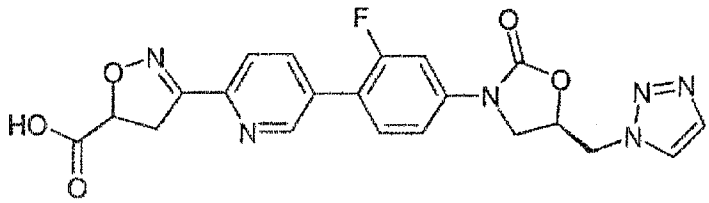
وتم تحضير المركب الوسيط للمثال رقم (٢١) كالتالي:

تم دمج ٥ – برومو – N- هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (١,٠ جم، ٤,٢٦ ملي مول) وتيرت – بيوتيل أكريلات (٣ مل ، ٢٠,٥ ملي مول) في أسيتات إيثيل (١٠ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول تراى إيثيل أمين (٠,٧١ مل، ٥,١ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٢ مل) نقطة نقطة خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط لمدة ٤٥ دقيقة عند صفر درجة مئوية، وتم ترشيح المعلق وتم شطف المواد الصلبة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على تيرت – بيوتيل ٣ – (٥ – برومو

بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – كربوكسيلات خـــام كزيت أصفر غليظ ، ١,٣٧ جم. وتم استخدام هذه المادة بدون تنقية إضافية.

مثال رقم (٢٢):

حمض ٣ – (٥ – {٢ – فلـــورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يـــل] فينيـــل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – الكربوكسيلي.



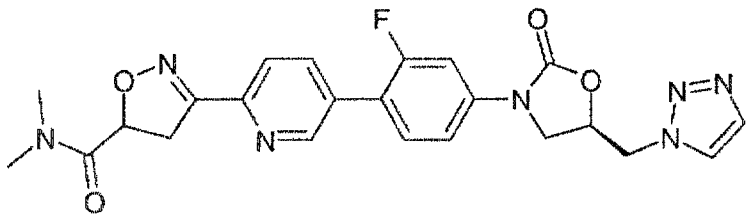
تمت إذابة تيرت – بيوتيل ٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســو – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكســلزوليدين – ٣ – يل] فينيل} بـــــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤ ، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكســـازول – ٥ – كربوكسيلات (مثال رقم ٢١) (٠,٢ جم، ٠,٣٩ ملي مول) في حمض ترای فلورو أسيتيك (٣ مل) وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. وتم تبخير المحلول للحصول على البقيـــة التي تم سحقها باستخدام ١ : ٥ خليط من ميثانول: داي إيثيل إثير. وتم تجفيف المادة الصلبة الناتجة في الفراغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفـــرة (١٦٠ مجم). وكانت نقطة الانصهار عند ١٩٠- ١٩٤ درجة مئوية.

MS (electrospray): 453 (M+1) for $C_{21}H_{17}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.63 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.24 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

مثال رقم (٢٣):

٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – N ، N – داي ميثيل – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – كربوكساميد.



تم دمج حمض ٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢ ، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤ ، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – الكربوكسيلي (مثال رقم ٢٢) (١١٠ مجم ، ٠,٢٤ ملي مول)، وبنتا فلورو فينول (٩٠ مجم ، ٠,٤٩ ملي مول)، و ٤ – (داي ميثيل أمينو) بيريدين (٣ مجم، ٠,٠٢٥ ملي مول) و DMF (١ مل) للحصول على محلول رائق. وتمت إضافة ١ – [٣ – (داي ميثيل أمينو) بروبيل] – ٣ – إيثيل داي إيميد هيدروكلوريد (٩٠ مجم، ٠,٤٧ ملي مول)، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف وتخفيفه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الخليط بماء وكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على إستر البنتا فلورو

فينيل كزيت غليظ (١٥٠ مجم). وتم دمج إستر البنتا فلورو فينيل مع داي ميثيل أمين (محلول THF ٢ مولر، ١,٢٥ مل، ٢,٥ ملي مول)، وداي أوكسان (١ مل) و DMF (٠,٥ مـل). وتم تسخين الخليط حتى درجة حرارة ٦٠ مئوية لمدة ٥ ساعات، وتقليبه عند درجة حـرارة الغرفة لمدة ٣ أيام، وتبخيره وإعادة إذابته في ميثانول وإمتزازه على سيليكاجل . وبالتنقيـة بكروماتوجراف وميضي (على سيليكاجل، ٠,٥- ٥% CH_2CL_2 / MeOH) تم الحـصول على المادة الصلبة التي تم سحقها باستخدام إثير وتجفيفها في الفراغ للحصول على مركـب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٥٥ مجم).

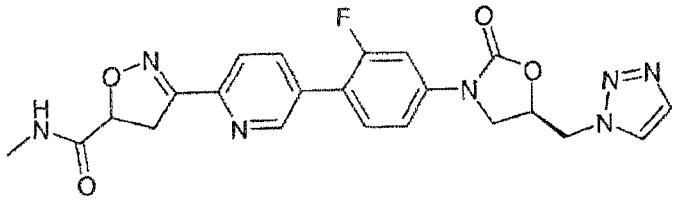
وكانت نقطة الانصهار عند ١٨٠ إلى ١٩٠ درجة مئوية.

MS (electrospray): 480 (M+1) for $C_{23}H_{22}FN_7O_4$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.89 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.60 (dd, 1H); 3.87 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.66 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

مثال رقم (٢٤):

٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسـو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بـيريدين – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين ٢ – يـل) – N – ميثيل – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول – ٥ – كربوكساميد.



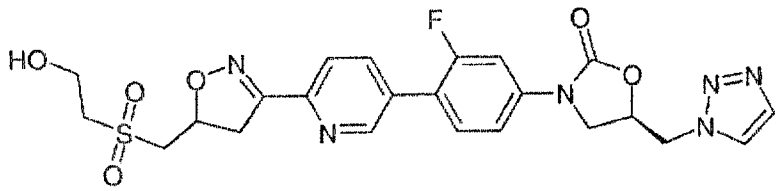
تم دمج حمض ٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١) – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ١ – يل ميثيل) – ١ ، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين ٢ – يل) – N – ميثيل – ٤ ، ٥ – داى هيدرو أيزوكسازول – ٥ – الكربوكسيلي (مثال رقم ٢٢) (٢٥٠ مجم، ٠,٥٥ ملي مول)، و بنتافلورو فينول (٢٠٠ مجم، ١,٠٩ ملي مول)، و ٤ – (داي ميثيل أمينو) بيريدين (١٢ مجم، ٠,١٠ ملي مول) و DMF (٢ مل) للحصول على محلول رائق. وتمت إضافة ١ – [٣ – (داي ميثيل أمينو) بروبيل] – ٣ – إيثيل كربو داي إيميد هيدروكلوريد (٢٠٠ مجم، ١,٠٤ ملي مول)، وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات وتخفيفه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الخليط بماء وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على إستر بنت فلورو فينيل كزيت غليظ القوام. وتم دمج إستر البنتافلورو فينيل مع ميثيل أمين (محلول THF ٢ مولر، ٣ مل، ٦ ملي مول) وداي أوكسان (٣ مل). وتم تسخين الخليط حتى درجة حرارة ٦٠ مئوية في وعاء محكم الغلق لمدة ساعة ونصف، وتبخيره وإعادة إذابته في ميثانول وإمتزازه على سيليكاجل. وبالتنقية بكروماتوجراف الوميض (على سيليكاجل، و ٠,٥ – ٥% ميثانول/ داي كلورو ميثان) ثم الحصول على المادة الصلبة التي تم سحقها بإثير وتجفيفها في الفراغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صفراء فاتحة (١٤١ مجم). وكانت نقطة الإنصهار عند ١٨٥ إلى ١٩٥ درجة مئوية.

MS (electrospray): 466 (M+1) for $C_{22}H_{20}FN_7O_4$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.63 (d, 3H); 3.61 (dd, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.15 (dd, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.84 (s, 1H).

مثال رقم (٢٥):

(R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٥ – {[٢ – هيدروكسي إيثيل) سلفونيل] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يل] فينيل} – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تعليق ٢ – ({[٣ – (٥ – بروموـ بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازو ل- ٥ – يل] ميثيل} سلفونيل) إيثانول (٣٠٩ مجم، ٠,٨٨ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٣٧٧ مجم، ٠,٩٧ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٧٣١ مجم، ٥,٢٩٧ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (١٠٢ مجم، ٠,٠٨٨ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل).

وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعة، وتخفيفه بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل ثلاث مرات. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم، وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف عمود وميض (على سيليكاجل، ومن ٠,٥ إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان) وتم الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٨٤ مجم): وكانت نقطة الإنصهار: ٢١٠ درة مئوية.

MS (electrospray): 531(M+1) for $C_{23}H_{23}FN_6O_6S$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.34 – 3.49 (m, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.67 – 3.79 (m, 2 H); 3.81 (q, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.16 (t, 2H); 5.19 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.70 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.84 (s, 1 H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لمثال رقم (٥) كالتالي:

تمت إذابة [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٥ جم، ١٩,٤٦ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٠٠ مل). وتمت إضافة تراى فينيل فوسفين (٧,٦٦ جم، ٢٩,٢ ملي مول) وتتراكلوريد كربون (٩,٣٦ مل، ٩٧,٢٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتمت إضافة أجزاء أخرى من تراى فينيل فوسفين (١,٥ جم، ٥,٧٣ ملي مول) وتتراكلوريد كربون (٢,٥ مل، ٣٠ ملي مول) ولقد أستمر التقليب لمدة ساعتين إضافيتين. وتم تركيز المحلول وتنقيته بكروماتورجاف وميض (على سيليكاجل، ٧: ٣ هكسان: كلوريد ميثيلين) متبوعاً بترسيب من محلول كلوريد ميثيلين باستخدام هكسان للحصول على ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين كمادة

صلبة بيضاء (٢,٠٥ جم). وتم خلط هذه المادة بأكسيد تراى فينيل فوسفين وتم استخدامها في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

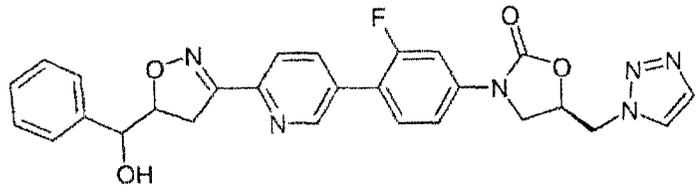
تم دمج ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين (٥٠٠ مجم، ١,٨٢ ملي مول)، و٢ – مركابتو إيثانول (١٥٧ مجم، ١,٩٩ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٥٠٢ مجم، ٣,٦٤ ملي مول) وDMF (٢٠ مل) وتسخينه حتى ٥٠ درجة مئوية لمدة ساعتين ونصف. وتمت إضافة جزء آخر من ٢ – مركابتو إيثانول (٧٨ مجم، ٠,٩٩ ملي مول) وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٥٠ مئوية لمدة ١٨ ساعة أخرى ثم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٢ ساعة. وتم تخفيف الخليط باستخدام أسيتات إيثيل، وغسيله بماء وتجفيف على كبريتات صوديوم وتبخيره. ولقد أدت التنقية بكروماتوجراف العمود (على سيليكاجل، ومن ١٠ إلى ١٠٠% أسيتات إيثيل في هكسانات إلى الحصول على ٢ – ({[٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل} ثيو) إيثانول كزيت أصفر غليظ القوام. وتمت إذابة هذه المادة (٣٠٠ مجم، ٠,٩٤٣ ملي مول) في أسيتو نيتريل (٥ مل)، وماء (٤ مل)، وتمت إضافة بوتاسيوم برأوكسومونو كبريتات (أوكسون، ٧٥٩ مجم، ١,٢٢٦ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. وتم تخفيف المحلول بأسيتات إيثيل وغسيله بماء وتجفيفه على كبريتات صوديوم. ولقد أدى التبخير إلى الحصول على ٢ – ({[٣ – ٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) –٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل} سلفونيل) إيثانول كزيت غليظ القوام (٣٠٩ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.21 – 3.42 (m, 4H); 3.54 (dd, 1H); 3.61 – 3.74 (m, 2H); 3.80 (q, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.87 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.80 (d, 1H).

مثال رقم (٢٦):

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٦ – {٥ – [هيدروكسي (فينيل) ميثيل] - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} - بيريدين – ٣ – يل) فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (أيزومر A)

ومثال رقم (٢٧): أيزومر B



تم تعليق [٣- (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] (فينيل) ميثانول، أيزومر A (١٠٧ مجم، ٠,٣٢ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (١٣٧ مجم، ٠,٣٥٣ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٢٦٦ مجم، ١,٩٣ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٣٧ مجم، ٠,٠٣٢ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعتين، وتخفيفه باستخدام ماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٠,٥ – ٥%

(CH_2CL_2/MeOH) للحصول على الأيزومر A لمركب العنوان كمادة صلبة صفراء باهتة (٨٧ مجم) وكانت نقطة الإنصهار عند ١٩٠ درجة مئوية.

MS (electrospray): 515 (M+1) for $C_{27}H_{23}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.27 (dd, 1 H); 3.48 (dd, 1 H); 3.96 (dd, 1 H;) 4.29 (t, 1 H); 4.74 - 4.98 (m, 4 H); 5.11 - 5.25 (m, 1 H); 5.80 (d, 1 H); 7.20 - 7.49 (m, 6 H); 7.58 (d, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.74 - 7.81 (m, 1 H); 7.97 (d, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.11 - 8.26 (m, 1 H); 8.73 - 8.85 (m, 1 H)

تم تعليق [٣- (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] (فينيل) ميثانول، أيزومر B (١٣٠ مجم، ٠,٣٩ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (١٦٧ مجم، ٠,٤٢٩ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٣٢٢ مجم، ٢,٣٤ ملي مول)، وتتراكيس (تراى فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٤٥ مجم، ٠,٠٣٩ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعة ونصف، وتخفيفه باستخدام ماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٠,٥ – ٥% (CH_2CL_2/MeOH) للحصول على الأيزومر B لمركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (١٣١ مجم) وكانت نقطة الإنصهار عند ١٨٢ درجة مئوية.

MS (electrospray): 515 (M+1) for $C_{27}H_{23}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.22 (dd, 1 H); 3.33 (dd, 1 H); 3.95 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.69 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 5.18 (m, 1 H); 5.71 (d, 1 H); 7.21 - 7.45 (m, 6 H); 7.58 (d, 1 H); 7.67 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.93 (d, 1 H); 8.03 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.77 (s, 1 H)

٥ وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

تمت إذابة بترالدهيد (١ جم، ٩,٤٢ ملي مول) في THF (٨ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة بروميد فينيل مغنيسيوم (محلول THF ١ مولر، ٩,٨٩ مل، ٩,٨٩ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة. وتم تخفيف الخليط بإثير وغسيله بماء ثم NaCl مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على ١ — فينيل بروب ١٠ — ٢ — ين — ١ — أول كزيت أصفر شاحب (١,١٦ جرام).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.05 (m, 2H); 5.24 (dt, 1H); 5.49 (d, 1H); 5.88-5.99 (m, 1H); 7.19-7.36 (m, 5H).

وتم دمج ٥ — برومو - N — هيدروكسي بيريدين — ٢ — كربوكسيميدويل كلوريد (١٨٩ مجم، ٢,٠٨ ملي مول) و١ — فينيل بروبن — ٢ — ين — ١ — أول (٥٥٨ مجم، ١٥ ٤,١٦ ملي مول) في أسيتات إيثيل (١٠ مل) وتبريده حتى درجة حرارة صفر مئوية. وتمت إضافة محلول تراى إيثيل أمين (٠,٤٠ مل، ٢,٢٩ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٤ مل) نقطة نقطة خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة، ثم تخفيفه إلى ٤٠ مل بأسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق وتم شطف المواد الصلبة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت غليظ القوام الذي تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض ٢٠ (على سيليكاجل، و٥ — ٥٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات) لتحلل مزدوجات تجاسم الناتجة

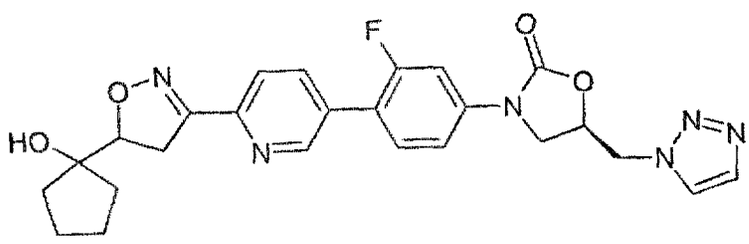
إلى خليطين راسميين. و لم يتم تحديد الخواص الكيميائية الفراغية النسبية للمركبات المتحللة وتم تحديد الراسميات مثل أيزومر A (بمعامل احتجاز tlc = ٠,٤، على سيليكاجل، و٨٠ : ٢٠ هكسانات: أسيتات إيثيل) وأيزومر B (بمعامل احتجاز tlc = ٠,٢٥، على سيليكا جل، و٨٠: ٢٠ هكسانات: أسيتات إيثيل). وكان ناتج المركب [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] (فينيل) ميثانول: من الأيزومر A (١٦٩ مجم)، ومن الأيزومر B (١٧٤ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.24 (dd, 1 H); 3.41 (dd, 1 H); 4.78 (t, 1 H); 4.87 (m, 1 H); 5.78 (d, 1 H); 7.23 – 7.43 (m, 5 H); 7.83 (d, 1 H); 8.10 (dd, 1 H); 8.76 (d, 1 H)

Isomer B: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.18 (dd, 1 H); 3.29 (dd, 1 H); 4.67 (t, 1 H); 4.92 (m, 1 H); 5.70 (d, 1 H); 7.22 – 7.43 (m, 5 H); 7.79 (d, 1 H); 8.08 (dd, 1 H); 8.73 (d, 1 H)

مثال رقم (٢٨):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ - هيدروكسي سيكلو بنتيل) - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تعليق ١ – [٣ – (٥- برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] سيكلو بنتانول (٨٦ مجم، ٠,٢٧٦ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (١١٨ مجم، ٠,٣٠٤ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٢٢٩ مجم، ١,٦٦ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٣٢ مجم، ٠,٠٢٨ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعة ونصف وتخفيفه بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٠,٥- ٥% CH_2Cl_2/MeOH) للحصول على (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ - هيدروكسي سيكلو بنتيل) - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة لونها بيج (٨٢ مجم). وكانت نقطة الإنصهار عند ٢٢٥ درجة مئوية.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.49-1.78 (m, 8H); 3.37-3.46 (m, 2 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.53 (s, 1 H); 4.67 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.58 (dd, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.05 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.81 (s, 1 H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

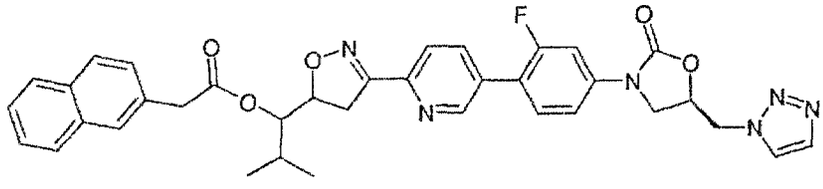
تمت إذابة سيكلو بنتانون (٣,١٦ مل، ٣٥,٧ ملي مول) في THF (١٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة بروميد فينيل مغنيسيوم (محلول THF ١ مولر، ٣٧,٤ مل، ٣٧,٤ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة. وتم تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل وغسيله بماء ثم NaCl مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على ١ – فينيل سيكلو بنتانول كزيت أصفر باهت (٣,١٢ جم).

وتم دمج ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (١,٦ جم، ٦,٨١ ملي مول)، و١ – فينيل سيكلو بنتانول (١,٥٣ جم، ١٣,٦٢ ملي مول) في أسيتات إيثيل (١٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول تراى إيثيل أمين (١,٠٤ مل، ٧,٤٩ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٥ مل) نقطة نقطة خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة، ثم تخفيفه حتى ٤٠ مل باستخدام أسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق وتم شطف المواد الصلبة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت غليظ القوام الذي تمت تنقيته بكروماتوجراف وميضي (على سيليكاجل، و١٥- ٥٠% أسيتات إيثيل / هكسانات). ولقد أدى تبخير القطفات المناسبة إلى الحصول على ١ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أوكسازو ل- ٥ – يل] سيكلو بنتانول كزيت أحمر (٨٥٨ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.40-1.75 (m, 6 H); 1.85-2.17 (m, 2 H); 3.29-3.42 (m, 2 H); 4.51 (s, 1 H); 4.65 (t, 1 H); 7.82 (d, 1 H); 8.10 (dd, 1 H); 8.76 (d, 1 H)

مثال رقم (٢٩):

١ – [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأوكسازول – ٥ – يل] – ٢ – ميثيل بروبيل ٢ – نافثيل أسيتات (أيزومر A) ومثال رقم (٣٠) (أيزومر B).



تم تعليق ١ – [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أوكسازول – ٥ – يل] – ٢ – ميثيل بروبيل ٢ – نافثيل أسيتات (٤٥١ مجم، ٠,٩٧ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٤١٢ مجم، ١,٠٦٢ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٨٠٠ مجم، ٥,٧٩ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (١١٢ مجم، ٠,٠٩٧ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتمتسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعة ونصف، وتخفيفه بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميضي (على سيليكاجل، و٠,٥- ٥% $CH_2Cl_2/MeOH$) للحصول على ١ – [٣ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو

– ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] – ٢ – ميثيل بروبيل ٢ – نافثيل أسيتات كمادة صلبة صفراء فاتحة (٥٧٥ مجم) وتم جزئياً تحلل جزء (١٠٠ مجم) من خليط الناتج المزدوج التجاسم بالطور العكسي لـ HPLC تحضيري (فينومنكس ٤ ميكرون سينرجي ماكس – آر بي C12 ٤,٦ × ١٠٠ مم، وتصفية تتابعية أيزوكراتية ٤٥: ٥٥ أسيتونيتريل: ماء، وحمض تراي فلورو أسيتيك ٠,١%، ٢٠ مل/ دقيقة) إلى خليط أيزومرات لتصفية تتابعية بالاشتراك، هما A (مصفى من عمود أول) وB (مصفى من ثانٍ).

وكان خليط الأيزومرات A: عبارة عن مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٢٠ مجم) عند نقطة أنصهار ١٠٢ درجة مئوية:

MS (electrospray): 649 (M+1) for $C_{36}H_{33}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.87 (2 x d, 6H); 1.87 (m, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1 H); 3.80 (s, 2 H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1 H); 4.87 (d, 1 H); 4.92-5.01 (m, 2H); 5.19 (m, 1 H); 7.38 (m, 2H); 7.45 (dd, 1 H); 7.58-7.74 (m, 7 H); 7.77 (s, 1 H); 7.85 (d, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.75 (s, 1 H)

وكان خليط الأيزومرات B: عبارة عن مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٢٢ مجم) عند نقطة إنصهار ٨٥ درجة مئوية.

MS (electrospray): 649 (M+1) for $C_{36}H_{33}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.87 & 0.92 (2 x d, 6H); 2.06 (m, 1H); 3.02 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1 H); 3.81 (dd, 2 H); 3.98 (dd, 1H); 4.31 (t, 1 H); 4.87 (m, 3 H); 5.00 (m,

1H); 5.19 (m, 1 H); 7.29 (dd, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.44 (dd, 1 H); 7.58-7.75 (m, 6 H); 7.77 (s, 1 H); 7.90 (d, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H)

وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

تمت إذابة أيزوبيوتيرالدهيد (٢,٠ جم، ٢٧,٧ ملي مول) في THF (١٤ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة بروميد فينيل مغنيسيوم (محلول THF ١ مولر، ٢٩,١ مل، ٢٩,١ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند صفر درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تخفيف الخليط بداي إيثيل إثير وغسيله بماء ثم بمحلول ملحي مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على ٤ – ميثيل بنت – ١ – ين – ٣ – أول كزيت أصفر باهت (٢,٩ جم)، وخلطه بداي إيثيل إثير. وتم استخدام المادة في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

وتم دمج ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (١,٦٤ جم، ٦,٩٩ ملي مول) و٤ – ميثيل بنت – ١ – ين – ٣ – أول (١,٤٠ جم، ١٤,٠ ملي مول) في أسيتات إيثيل (١٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول تراى إيثيل أمين (١,٠٧ مل، ٧,٦٩ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٥ مل) نقطة نقطة خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة ثم تخفيفه إلى ٤٠ مل بأسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق وتم شطف المواد الصلبة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت البرتقالي الذي تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض (على سيليكاجل، و١٥- ٨٠% أسيتات إيثيل/ هكسانات). ولقد أدى تبخير القطفات المعنية إلى الحصول على ١ – {٣ – [٥ – (برومو ميثيل) بيريدين – ٢ – يل] – ٤، ٥ – داي

هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل} – ٢ – ميثيل بروبان – ١ – أول كمادة صلبة بيضاء (١,٠٣ جم).

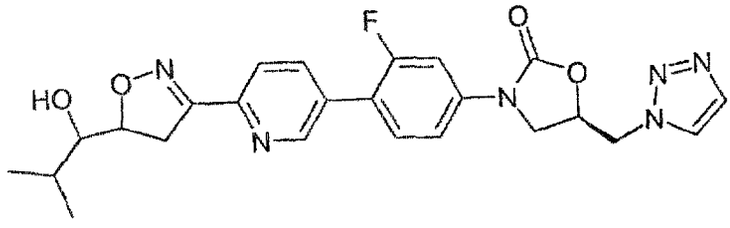
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.91 (m, 6 H); 1.64-1.85 (m, 1 H); 3.11-3.17 (ddd, 1 H); 3.21-3.45 (m, 3H); 4.67-4.81 (m, 1 H); 4.82 & 4.98 (2 x d, 1 H); 7.83 (dm, 1 H); 8.11 (ddd, 1 H); 8.76 (t, 1 H)

وتمت إذابة ١ – {٣ – [٥ – (برومو ميثيل) بيريدين – ٢ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل} – ٢ – ميثيل بروبان – ١ – أول (٦١٤ مجم، ٢,٠٥ ملي مول) وحمض ٢ – نافثيل أسيتيك (١,٥٣ جم، ٨,٢١ ملي مول) في DMF (١٠ مل)، وداي أيزوبروبيل كربو داي إيميد (١,٢٨ مل، ٨,٢١ ملي مول)، وتمت إضافة ٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (٥ مجم، ٠,٠٤ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تخفيف الخليط بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطور العضوي بكلوريد صوديوم مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميضي (على سيليكا جل، و١٥% أسيتات إيثيل/ هكسانات) للحصول على ١ – [٣ – (٥- برومو بيريدين – ٢ – يل) –٤، ٥ – داي هيدروأوكسازول – ٥ – يل] – ٢ – ميثيل بروبيل ٢ – نافثيل أسيتات كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٤٨٣ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.86 (m, 6H); 1.85 & 2.05 (2 x m, 1H); 2.89 & 3.09 (2 x dd, 1 H); 3.39 (m, 1 H); 3.79 (dd, 2 H); 4.80 – 5.01 (m, 2H); 7.28 (d, 1 H); 7.40-7.46 (m, 2 H); 7.60-7.77 (m, 5 H); 8.00 (dd, 1 H); 8.60 (dd, 1 H)

مثال رقم (٣١):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلـورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ - هيدروكسـي – ٢ – ميثيـل بروبيل) - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـل) – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسـلزوليدين – ٢ – أون (أيزومر A) ومثال رقم (٣٢) (أيزومر B):



تمت إذابة ١ – [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيـل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يـل] – ٢ – ميثيـل بروبيل ٢ – نافثيل أسيتات (خليط ناتج مزدوجات التجاسم A و B) (٤١٩ مجم، ٠,٦٤٦ ملي مول) في ميثانول (٥٠ مل) وإيثانول (٢٥ مل). وتمت إضافة كربونـات بوتاسـيوم (٥٣٤ جم، ٣,٨٨ ملي مول) وماء (٤ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. وتم تخفيف المحلول بماء واستخلاصه مرتين بأسيتات إيثيل. وتم تجفيـف الطـور العضوي على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكا جل، و٠,٥ - ٥% $CH_2Cl_2/MeOH$) للحصول علـى (R٥) – ٣ – (٣ – فلـورو – ٤ – {٦ – [٥ – (١ - هيدروكسـي – ٢ – ميثيـل بروبيـل) - ٤، ٥ – داي هيـدرو

أيزوكسازول – ٣ – يل] بـــيريدين – ٣ – يـــل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة برتقاليـــة (٢٠٠ مجم). وتم جزئياً تحلل الخليط الناتج لمزدوجات التجاسم بالطور العكسي لـــــ HPLC تحضيري (فينومينكس ٤ ميكرون سيزجي ماكس – آر بي C12 ٤,٦ × ١٠٠ مم، وتصفية متدرجة من ٣٠ إلى ٥٠% أسيتو نيتريل / ماء، وحمض ترای فلورو أسيتيك ٠,١ %، ٢٠/ دقيقة) إلى خليطي أيزومرات لتصفية تتابعية بالاشتراك، حيث كان الأيزومر A (مصفى مـــن عمود أول) والأيزومر B (مصفى من ثانٍ). وكانت خليط الأيزومر A: عبارة عن مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٣٠ مجم) عند نقطة انصهار ٢١٢ درجة مئوية:

MS (electrospray): 481 (M+1) for $C_{24}H_{25}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.93 (d, 6H); 1.82 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.46 (m, 2 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.79 (m, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.81 (s, 1 H)

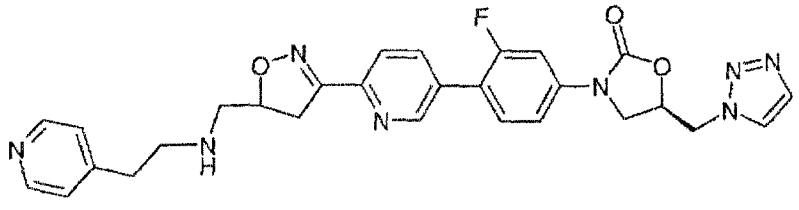
وكان خليط الأيزومر B: عبارة عن مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٥٨ مجم) عند نقطـــة انصهار ١٥٥ درجة مئوية:

MS (electrospray): 481 (M+1) for $C_{24}H_{25}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.91 (2 x d, 6H); 1.73 (m, 1H); 3.42 (d, 2 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.72 (ddd, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.05 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H).

مثال رقم (٣٣):

(R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٥ – {[(٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثيل) أمينو] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يل] فينيل} – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تعليق {[٣ – (٥ – برومو بريدين –٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسلزول – ٥ – يل] ميثيل} (٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثيل) أمين (٢٠٠ مجم، ٠,٥٥٧ ملي مول) و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥- تراميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٢٣٨مجم، ٠,٦١٣ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٤٦١ مجم، ٣,٣٤ ملي مول) وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٦٤ مجم، ٠,٠٥٦ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعة ونصف، وتخفيفه بماء واستخلاصه مرتين بأسيتات إيثيل. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٠,٥- ٥% CH_2Cl_2/MeOH) إلى (R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٥ – {[(٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثيل) أمينو] ميثيل} –

٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يل] فينيـل} – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (١٧٠ مجم). وكانت نقطة الإنصهار عند ١٨١ درجة مئوية.

MS (electrospray): 543 (M+1) for $C_{28}H_{27}FN_8O_3$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.68-2.85 (m, 6 H); 3.27 (dd, 1 H); 3.47 (dd, 1 H); 3.96 (t, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.82 (m, 1H); 4.86 (d, 2 H); 5.18 (m, 1H); 7.23 (dd, 2 H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.40 (dd, 2 H); 8.81 (s, 1 H)

وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

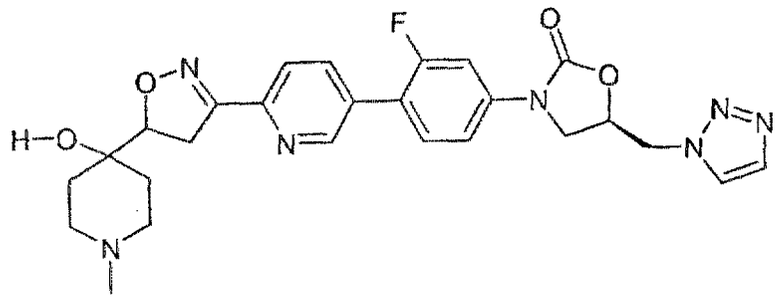
تمت إذابة [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٥ جم، ١٩,٤٦ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٠٠ مل). وتمـت إضافة ترای فينيل فوسفين (٧,٦٦ جم، ٢٩,٢ ملي مول) وتتراكلوريد كربون (٩,٣٦ مل، ٩٧,٢٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتمت إضافـة إجزاء إضافية من ترای فينيل فوسفين (١,٥ جم، ٥,٧٣ ملي مول) وتتراكلوريد كربـون (٢,٥ مل، ٣٠ ملي مول) وتم الاستمرار في التقليب لمدة ساعتين أخرتين. وتم تركيز المحلـول وتنقيته بكروماتوجراف وميضي (على سيليكاجل، و٧: ٣ هكسان: داي كلورو ميثـان) وتبع ذلك ترسيب من محلول داي كلورو ميثان مع هكسان للحصول على ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين كمادة صلبة بيضاء (٢,٠٥ جم). وتم خلط هذه المادة مع أكسـيد تـرای فينيـل فوسـفين وتم استخدامها في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

وتم دمج ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأوكسازول –٣ – يل] بيريدين (٣٠٠ مجم، ١,٠٩ ملي مول)، و٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثان أمين (١,٣٣ جم، ١٠,٩ ملي مول)، ويوديد تترا بيوتيل أمونيوم (مماثل لـ ٥ مجم، تحفيزي) في DMSO (١ مل). وتم تسخين الخليط حتى ٩٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة وتخفيفه بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٠,٥- - ٥% CH_2C_l/MeOH) للحصول على {[٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل} – (٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثيل) أمين كمادة صلبة زيتية (٢٠٧ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.80-2.90 (m, 6 H); 3.25 (dd, 1 H); 3.53 (dd, 1 H); 4.97 (m, 1 H); 7.27 (dd, 2 H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.45 (dd, 2 H); 8.78 (d, 1 H)

مثال رقم (٣٤):

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (٤ – هيدروكسي – ١ – ميثيل بيريدين – ٤ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تعليق ١٤- [٣ – (٥ – بروموبيريدين – ٢ – يل) –٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] – ١ – ميثيل بيريدين – ٤ – أول (٣٤٠ مجم، ١,٠٠ ملي مول) و(R٥) – ٣ - [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٤٢٧ مجم، ١,١٠ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٨٢٧ مجم، ٥,٩٩ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (١١٥ مجم، ٠,٠٩٠ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ساعتين ونصف وتخفيفه بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل ثلاث مرات. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بطور عكسي لـ HPLC تحضيري (C18 / أسيتونيتريل/ ماء/ حمض ترای فلورو أسيتيك ٠,١%). ولقد أدى التبخير للقطفات المعنية إلى الحصول على (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – [٦ – [٥ – (٤ – هيدروكسي – ١ – ميثيل بيريدين – ٤ – يل) – ٤، ٥– داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون كمادة صلبة برتقالية (٢٨٠ مجم). وكانت نقطة الأنصهار عند ٧٣ درجة مئوية.

MS (electrospray): 522 (M+1) for $C_{26}H_{28}FN_7O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.60-1.90 (m, 4H); 2.79 (d, 2 H); 3.10 (m, 2H); 3.33 (d, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.59 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 1 H); 7.41 (dd, 1 H); 7.58 (dd, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.99 (d, 1 H); 8.07 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H); 9.49 (bs, 1H)

٥ وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

تمت إذابة ١ – ميثيل – ٤ – ببريدون (٣,٢٦ مل، ٢٦,٥ ملي مول) في THF (١٥ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة بروميد فينيل مغنيسيوم (محلول THF ١ مولر، ٢٧,٨ مل، ٢٧,٨ ملي مول) وتم تقليب المحلول عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة ونصف. وتم تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل وغسيله بماء ثم باستخدام NaCl مشبع ثم تجفيفه على ١٠ كبريتات صوديوم وتبخيره للحصول على ١ – ميثيل – ٤ – فينيل بيريدين – ٤ – أول كزيت أصفر باهت (١,٥٠ جم).

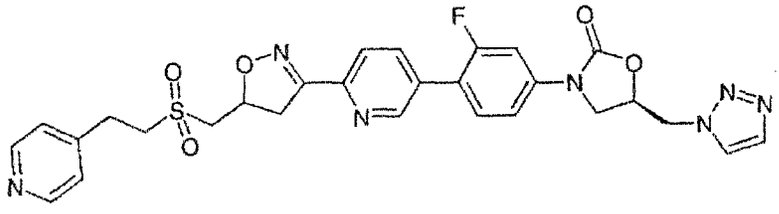
وتم دمج ٥ – برومو – N – هيدروكسي – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٨٣٠ مجم، ٣,٥٣ ملي مول) و١ – ميثيل – ٤ – فينيل ببريدين – ٤ – أول (١,٥٠ جم، ١٠,٦ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٢٠ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول تراى ١٥ إيثيل أمين (٠,٥٤ ملي، ٣,٨٨ ملي مول) في أسيتات إيثيل (٧ مل) نقطة نقطة خلال ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة ثم ١٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة ثم تخفيف باستخدام ٥٠ مل أسيتات إيثيل. وتم ترشيح المعلق وتم شطف المواد الصلبة بأسيتات إيثيل وتم تركيز ناتج الترشيح للحصول على الزيت غليظ القوام الذي تمت تنقيته بطور عكسي لـ HPLC تحضيري (C18 / أسيتونيتريل/ ماء/ حمض تراى فلورو أسيتيك ٢٠ ٠,١%). ولقد أدى التبخير للقطفات المعنية إلى الحصول على ٤ – [٣ – (٥ – برومو

بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يـــل] – ١ – ميثيـــل ببريدين – ٤ – أول. كمادة صلبة صفراء باهتة (٦٠٩ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4 H); 2.78 (d, 2 H); 3.08 (m, 2 H); 3.33 (s, 3 H); 3.42 (d, 2H); 4.58 (t, 1 H); 5.16 (s, 1H); 7.85 (d, 1 H); 8.13 (dd, 1 H); 8.79 (d, 1 H); 9.16 (bs, 1H)

مثال رقم (٣٥):

(R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٥ – {[٢- بـــبريدين – ٤ – يـــل إيثيـــل) سلفونيل] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يـــل] فينيـــل} – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايـــازول – ١ – يـــــل ميثيـــــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون.



تم تعليق ٥ – برومو –٢ – (٥ – {[(٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثيل) سلفونيل] ميثيـــل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين (١٧٣ مجـــــم، ٠,٤٢٣ ملـــي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تـــترا ميثيـــل- ١، ٣، ٢- داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يـــل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (١٨٠ مجـم، ٠,٤٦٤ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٣٤٩ مجم، ٢,٥٣ ملي مول)، وتتراكيس (تـــراى فينيـــل

فوسفينو) بالاديوم (0) (٤٩ مجم، ٠,٠٤٢ ملي مول) في DMF (٥ مل) وماء (٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات وتخفيفة بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل ثلاث مرات. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات صوديوم وتبخيره وتنقيته بكروماتوجراف عمود وميض (على سيليكاجل، و٠,٥- ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان) مما أدى إلى الحصول على (R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٥ – {[٢-ببريدين – ٤ – يل إيثيل) سلفونيل] ميثيل} - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يل] فينيل} – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٥٥ مجم): وكانت نقطة الإنصهار: عند ١٩٥ درجة مئوية.

MS (electrospray): 592(M+1) for $C_{28}H_{26}FN_7O_5S$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.08 (m, 2H); 3.44 (dd, 1H); 3.52 – 3.64 (m, 3 H); 3.69 – 3.85 (m, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.21 (m, 2 H); 7.35 (d, 2H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.70 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 8.02 (d, 1H); 8.09 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.50 (d, 2H); 8.84 (s, 1 H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة كالتالي:

تمت إذابة [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٥ مجم، ١٩,٤٦ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٠٠ مل). وتمت إضافة ترای فينيل فوسفين (٧,٦٦ جم، ٢٩,٢ ملي مول) وتتراكلوريد كربون (٩,٣٦ مل، ٩٧,٢٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتمت إضافة أجزاء إضافية من ترای فينيل فوسفين (١,٥ جم، ٥,٧٣ ملي مول) وتتراكلوريد كربون

(٢,٥ مل، ٣٠ ملي مول) ولقد أستمر التقليب لمدة ساعتين أخريين. وتم تركيز المحلول وتنقيته بكروماتوجراف وميض (على سيليكاجل، و٧: ٣ هكسان: داي كلوروميثان) وتبع ذلك ترسيب من محلول داي كلورو ميثان باستخدام هكسان للحصول على ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين كمادة صلبة بيضاء (٢,٠٥ جم). وتم خلط هذه المادة مع أكسيد تراى فينيل فوسفين، وتم استخدامها في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

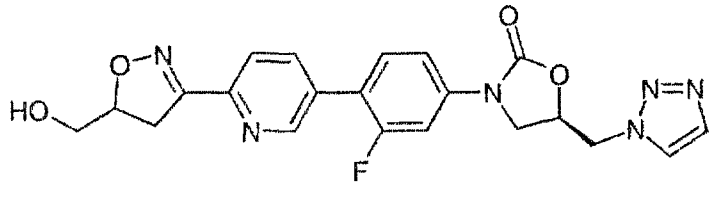
وتم دمج ٥ – برومو – ٢ – [٥ – (كلورو ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأوكسازول – ٣ – يل] بيريدين (٥٠٠ مجم، ١,٨٢ ملي مول) و٢ – بيريدين – ٤ – يل إيثان ثيول (٧٥٩ مجم، ٥,٤٥ ملي مول) وكربونات بوتاسيوم (٧٥٣ مجم، ٥,٤٥ ملي مول) وDMF (٢٠ مل) وتسخينه حتى ٥٠ درجة مئوية لمدة يوم. وتم تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل وغسيله بماء وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره. ولقد أدت التنقية بكروماتوجراف العمود (على سيليكاجل، و١٠ إلى ٥٠% أسيتات إيثيل في هكسانات) إلى الحصول على ٥ – برومو – ٢ – (٥ – {[(٢ – بيريدين – ٢ – يل إيثيل) ثيو] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين كزيت أصفر غليظ القوام. وتمت إذابة هذه المادة (٢٠٠ مجم، ٠,٥٣٦ ملي مول) في أسيتونيتريل (٥ مل) وماء (٤ مل) وتمت إضافة بوتاسيوم برأوكسو مونوكبريتات (أوكسون، ٥٢٩ مجم، ٠,٦٩٧ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم تخفيف المحلول بأسيتات إيثيل وغسيله بماء وتجفيفه على كبريتات صوديوم. ولقد أدى التبخير إلى الحصول على ٥ – برومو – ٢ – (٥ – {[(٢ –

بيريدين – ٤ – يل إيثيل) سلفونيل] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أوكســـازول – ٣ – يل) بيريدين خام كزيت غليظ القوام (١٧٥ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.08 (m, 2H); 3.38 (dd, 1H); 3.50 – 3.63 (m, 3H); 3.69 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.88 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.52 (dd, 2H); 8.80 (d, 1H).

المثال المرجعي رقم (٣٦):

(R٥) – ٣ – [٤ – [٦ – [٤، ٥ – داي هيدرو – ٥ – (هيدروكسي ميثيـــل) – ٣ – أيزوكسازوليل] – ٣ – بيريدينيل] – ٣ – فلـــورو فينيـــل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون.



تم دمج [٣ – (٥ – برومو – بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكســـازول – ٥ – يل] – ميثانول (٢جم، ٧,٧٥ ملي مول) (قارن مثال رقـــم ١٣)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [٦ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترامثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون (قارن مثال رقم ١٣) (٢ جم، ٥,١٥ ملي مول) وكربونـــات بوتاسيوم (٢,٣ جم، ١٦,٧ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوســـفينو) بـــالاديوم (0) (٠,٦ جم، ٠,٥٢ ملي مول وتعليقها في DMF (٢٥ مل) وماء (٢.٥ مل). وتم تســـخين الخليط حتى ٨٠ درجة مئوية لمدة ساعتين ثم تخفيفه بماء حتى ١٠٠ مل. وتم تجميـــع المـــواد

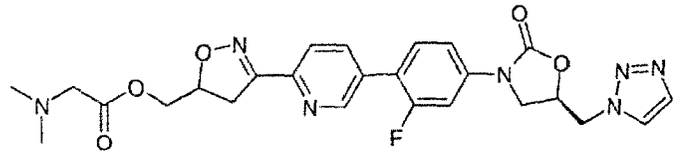
الصلبة وشطفها بماء وإعادة تعليقها في DMSO (٢٠ مل) ساخنة. وتم تخفيف المعلق بـــداي كلورو ميثان (١٠٠ مل) وإيثر (٥٠ مل). وتم تجميع المادة الصلبة وشطفها بإثير وميثـــانول وتجفيفها في الفراغ للحصول على الناتج النقي كمادة صلبة صفراء فاتحة، ٩٧٥مجم.

MS (electrospray): 439 (M+1) for $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.36 – 3.58 (m, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H).

مثال رقم (٣٧):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بـيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يـــل] ميثيـــل N، N – داي ميثيـــل جليسينات.



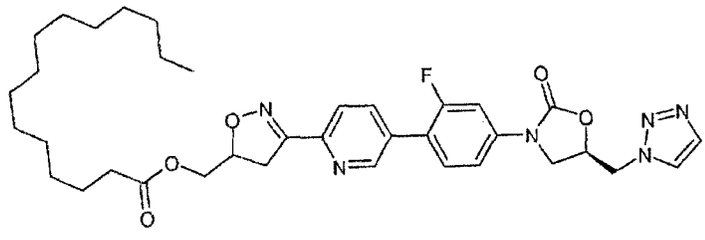
تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون (٢٥٠ مجـــم، ٠٠٥٧ ملي مول) (مثال رقم ٣٦)، وN، N – داي ميثيل جليسين (١٥٠ مجم، ١,٤٦ ملي مول)، و١ – [٣ – (داي ميثيل أمينو) بروبيل] – ٣ – إيثيل كربوداي إيميدهيدروكلوريـــد

(٢٢٠ مجم، ١,١٥ ملي مول)، و٤- داي ميثيل أمينو بيريدين (٥ مجم، ٠,٠٤ ملي مـــول) في ٤ مل DMF عند درجة حرارة الغرفة. وتم تقليب الخليط طوال الليل ثم تركيزه. وتم تنقية البقية بالكروماتوجراف (على سيليكاجل، مع تصفية تتابعية باستخدام ١ – ١٠% ميثـانول في داي كلورو ميثان) للحصول على مادة شائبة بشكل طفيف. وتمت إذابة العينـــة في داي كلورو ميثان ومعالجتها بمحلول HCl كحولي وترسيبها بإيثر. وتم تجميـــع المـــادة الصلبـــة وشطفها بإثير وتجفيفها في الفراغ للحصول على ملح الهيدروكلوريد لمركب العنوان كمـلدة صلبة استرطابية برتقالية فاتحة (٢٥٠ مجم).

MS (electrospray): 524 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_5$ ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.83 (s, 6H); 3.34 - 3.42 (m, 2H); 3.58 - 3.68 (dd, 1H); 4.22 - 4.46 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 – 8.09 (dd, 2H); 8.19 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

مثال رقم (٣٨):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢- يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بنتاديكانوات.



تمت إضافة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يـــل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثـــال رقم ٣٦) (١٥٠ مجم، ٠,٣٣ ملي مول)، وحمض بنتاديكانويك (١٥٧ مجم، ٠,٥١ ملـــي مول) و١ – إيثيل – ٣ – (٣ – داي ميثيل أمينو بروبيل) كربو داي إيميد هيدروكلوريـــد (١٣١ مجم، ٠,٦٩ ملي مول)، و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (١٤ مجم، ٠,٠٨ ملي مول) إلى DMF (٥ مل) والسماح بالتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم بعد ذلـــك إضافة EtOAc (٥٠ مل) وتم غسيل الطبقات العضوية بماء (٢ × ٢٠مل) وتجفيفـــها علـــى Na_2SO_4 وتركيزها في الفراغ للحصول على بقية خام. وتمت تنقية البقية بكرومـــاتوجراف عمود باستخدام من صفر – ٥% MeOH / داي كلورو ميثان للحصول على الناتج كمـلدة صلبة بيضاء (١٠٠ مجم).

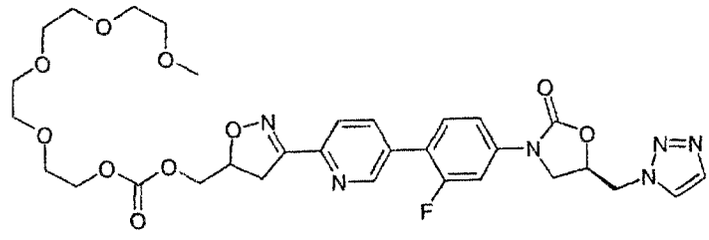
MS (electrospray): 663.24 (MH^+) for $C_{36}H_{47}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (Dichloromethane-d_2) δ: 0.67 (t, 3H); 1.09 (s, 21H); 1.43 (m, 3H); 2.12 (t, 2H); 3.16 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.05 (m, 3H); 4.62 (t, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.54 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.59 (s, 1H).

مثال رقم (٣٩):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢-

يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيـــل – ٣، ٦، ٩، ١٢- تـــترا أوكساترای ديك – ١ – يل كربونات.



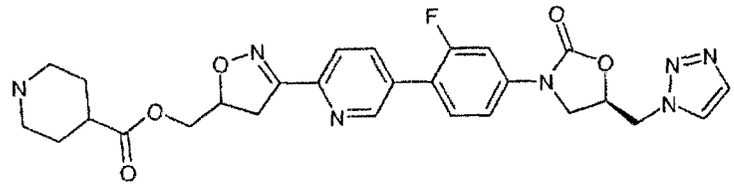
تمت إذابة تترا إيثيلين جليكول مونو ميثيل إثير (٣٠٠ مجم، ٢,٢٧ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٣ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة فســـجين (٢٠% في تولويـــن: ١٠٢ مل، ٢,٢٧ ملي مول) وتم السماح للمحلول بالوصول ببطء لدرجة حـــرارة الغرفـــة طوال الليل. وتم تركيز المحلول في الفراغ للحصول على مركب الكلورو فومـــات الوســـيط كزيت رائق. وتم تبريد القارورة التي تحتوي على الكلورو فورمات على حمـــام ثلجـــي وتم تتابعياً إضافة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – ٠هيدروكسي ميثيـــل) – ٤، ٥ – داي هيدروكسي أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكســلزوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٦ ملي مول) وDMF (٥ مل) وبيريدين (٠,٣ مـــل، ٣,٧ ملي مول). وتم السماح للخليط بالوصول لدرجة حرارة الغرفة خلال ١٠ دقائق، ثم التقليب لمدة ٢٠ دقيقة أخرى. وتمت إضافة أسيتات إيثيل وتبع ذلك غسيل باستخدام NaCl مشـــبع. وتم تجفيف الطبقة العضوية على كبريتات صوديوم وتبخيرها وتنقيتها بالكروماتوجراف (على سيليكاجل، مع تصفية تتابعية باسخدام ١ – ١٠% ميثانول في داي كلـــورو ميثـــان). وتم تجميع القطفات المحتوية على الناتج وتبخيرها وإذابتها في مقدار قليل من داي كلورو ميثـــان

وترسيبها باستخدام إيثر. وتم تجميع المادة الصلبة على مرشح وغسيلها باستخدام ١: ١ إيثر: هكسان. وتم بذلك الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء استرطابية، ١٦٠ مجم.

MS (electrospray): 673 (M+1) for $C_{31}H_{37}FN_6O_{10}$ ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.21 (s, 3H); 3.30 - 3.63 (m, 16H); 3.96 (dd, 1H); 4.17 - 4.34 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 – 8.08 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

مثال رقم (٤٠):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بريدين – ٤ – كربوكسيلات.



تمت إضافة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٦ ملي مول) وحمض Boc- ببريدين – ٤ – الكربوكسيلي (١٥٧ مجم، ٠,٦٩ ملي مول)، و١ – إيثيل – ٣ – (٣ – داي ميثيل أمينو بروبيل) كربو داي إميد هيدروكلوريد (١٧٥ مجم، ٠,٩١ ملي مول)، و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (١٤

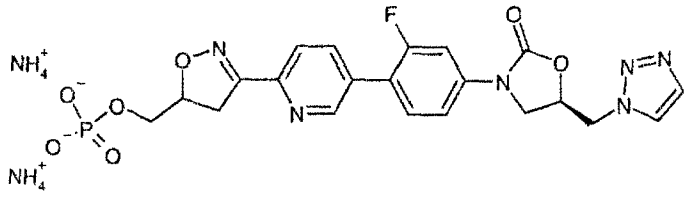
مجم، ٠,١١ ملي مول) إلى DMF (٥ مل). وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين وتلي ذلك إضافة EtOAc (٥٠ مل). وتم غسيل الطبقات العضوية باستخدام ماء مقطر (٣ × ٢٠ مل) والتجفيف على Na_2SO_4 والتركيز في الفراغ للحصول على البقية الخام. وتمت تنقية البقية بكروماتوجراف العمود، باستخدام من صفر إلى ٢% MeOH/ داي كلورو ميثان للحصول على مسحوق أبيض (١٥٠ مجم). وتمت إضافة المسحوق الأبيض (١٥٠ مجم) إلى ٥٠% TFA / داي كلورو ميثان (١٠ مل) والسماح بالتقليب لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تركيز خليط التفاعل في الفراغ للحصول على الناتج كمسحوق أبيض (١٥٠ مجم).

MS (electrospray): 550.24 (MH^+) for $C_{27}H_{28}FN_7O_5$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

مثال رقم (٤١):

ملح داي أمونيوم لـ [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢- يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل فوسفات.



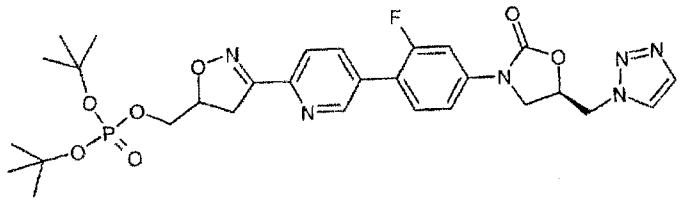
تمت إضافة داي – تيرت – بيوتيل [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢- يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل فوسفات (٢٣٥ مجم، ٠,٣٧ ملي مول) إلى داي أوكسان (١٠ مل) متبوعاً بإضافة HCl ٤ عياري في داي أوكسان (٣ مل) وتم السماح للخليط بالتقليب لمدة ٤٥ دقيقة. وتم بعد ذلك إضافة إثير (٥٠ مل) وتم تجميع المادة المترسبة بالترشيح. وتمت إضافة المادة المترسبة إلى ماء مقطر (٥ مل) متبوعاً بإضافة NH_4OH (٠,٢ مل). وتم بعد ذلك ترشيح المحلول من خلال مرشح ٤٥- ميكرون والتجفيف بالتجميد للحصول على الناتج (١٨٠ مجم).

MS (electrospray): 519.08 (MH^+) for $C_{21}H_{20}FN_6O_7P$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

وتم تحضير المركب الوسيط لما سبق كالتالي:

داي – تيرت – بيوتيل [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢- يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل فوسفات.



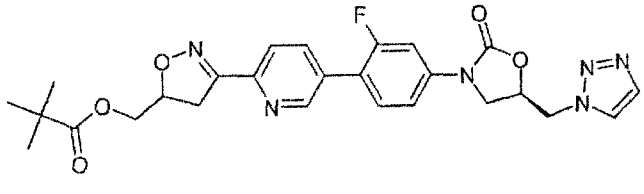
تمت إذابة [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٣,٥ جم، ١٣,٦ ملي مول) في THF (١٠٠ مل) وتبريده حتى صفر درجة مئوية. وتم بعد ذلك إضافة داي – تيرت – بيوتيل N، N – داي إيثيل فوسفور أميديت (٤,٣٤ جم، ١٧,٧ ملي مول) متبوعاً بإضافة ترازول (١,٢٤ جم، ١٧,٧ ملي مول). وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ٣٠ دقيقة ثم التبريد حتى- ٤٠ درجة مئوية. وتم بعدئذ إضافة حمض ٣ – كلورو برأوكسي بترويك (٥ جم، ٤٠,٤ ملي مول) في داي كلورو ميثان (١٠٠ مل) نقطة نقطة باستخدام قمع إضافة. وتم بعد ذلك وضع خليط التفاعل في حمام ماء بدرجة حرارة ٢٥ مئوية والسماح بالتقليب لمدة ٣٠ دقيقة. وتم بعدئذ تبريد خليط التفاعل إلى صفر درجة مئوية وتخميده بمحلول بيكبرتيد صوديوم ١٠% (٥٠ مل) واستخلاصه بإثير (٣ × ٥٠ مل). وتم تجميع الطبقات العضوية وغسيلها باستخدام محلول بيكربونات صوديوم مشبعة (٢ × ٣٠ مل) وتجفيفها على Na_2SO_4 وتركيزها في الفراغ للحصول على البقية الخام. وتمت تنقية البقية بكروماتوجراف عمود و١٥% EtOAc / هكسان للحصول على [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل داي – تيرت – بيوتيل فوسفات كزيت نقي (٢ جم). وتمت إضافة [٣ – (٥ – برومو بيريدين –٢- يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل داي –تيرت – بيوتيل فوسفات (٠,٨ جم، ١,٧٨٥ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤- (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي

أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايـــازول – ١ – يـــل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٦ جم، ١,٥٤ ملي مول)، وكربونـــات بوتاسيوم (١,٥ جم، ١٠,٧ ملي مول) وتتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بلاديوم (0) (٠,٢ جم، ٠,١٨ ملي مول إلى DMF (١٠ مل) وماء مقطر (١ مل) وتسخينها حتى ٨٥ درجـة مئوية لمدة ٤٥ دقيقة. وتم ترشيح خليط التفاعل من خلال سليت وغسيله باستخدام EtOAc (٣ × ٢٠ مل). وتم بعدئذ تجميع المواد العضوية وغسيلها بمـــاء مقطـــر (٣ × ٢٠ مـــل) وتجفيفها على Na_2SO_4 وتركيزها في الفراغ. وتمت تنقية البقية بكروماتوجراف عمود ومـــن صفر إلى ٥٥% CH_2Cl_2 / MeOH للحصول على الناتج كمادة صلبة بيضاء (٦٠٠ مجم).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.35 (s, 18H); 3.35 (d, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.76 (m, 3H); 4.29 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.57 (s, 1H); 8.02 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

مثال رقم (٤٢):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســـو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بينالات.



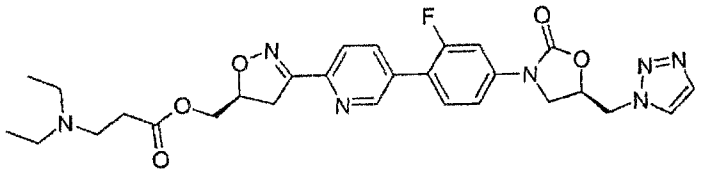
تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داى هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (٢٤٠ مجم، ٠,٥٥ ملي مول) وحمض تراى ميثيل أسيتيك (١٤٠ مجم، ١,٣٧ ملي مول) وEDAC-HCl (٢١٠ مجم، ١,٠٩ ملي مول) و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (٥ مجم، ٠,٠٤ ملي مول) في ٤ مل من DMF وتقليبها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. وتمت إضافة إجزاء أخرى من حمض تراى ميثيل أسيتيك (١٤٠ مجم، ١,٣٧ ملي مول) وEDAC-HCl (٢١٠ مجم، ١,٠٩ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة يوم آخر. وتمت إضافة إجزاء ثالثة من حمض تراى ميثيل أسيتيك (١٤٠ مجم، ١,٣٧ ملي مول) و EDAC-HCL (٢١٠ مجم، ١,٠٩ ملي مول) متبوعة ببريدين (٠,٦ مل). وتم بعدئذ تسخين الخليط حتى ٥٠ درجة مئوية لمدة ٧ ساعات أظهر بعدها LC+ اكتمال جزئي. وتمت إضافة أسيتات إيثيل وتم غسيل المحلول بماء ثم بمحلول ملحي مشبع وتجفيفه على كبريتات صوديوم. ولقد أدى التبخير والتنقية بالكروماتوجراف (على سيليكاجل، مع تصفية تتابعية باستخدام ١ إلى ٣% ميثانول في داي كلوروميثان) إلى الحصول على المادة التي تم سحقها باستخدام ١: ١ إيثر: هكسان للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء متبلرة (٨٠ مجم).

MS (electrospray): 523 (M+1) for $C_{26}H_{27}FN_6O_5$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.59 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.23 - 4.43 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 – 8.07 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

مثال رقم (٤٣):

[(S٥) – ٣ – (٥ – {٢ – فلـورو – ٤ – [(R٥) – ٢ - أوكســـو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيـــل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيـــل N، N – داي إيثيل – β - آلانينات.



تم دمج (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ - (S٥) – ٥ – (هيدروكسي ميثيـل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] ببريدين – ٣ – يل} فينيـل) – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثـال رقم ٣٦) (٠,٢٥ جـــم، ٠,٥٧ ملـي مـول) وN، N – داي إيثيـل - β - آلانـين هيدروكلوريد (٠,٢٤ جم، ١,٤٣ ملي مول) و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (٠,٠٢ جم، ٠,١٦ ملي مول) و١ – [٣ – (داي ميثيل أمينو) بروبيل] – ٣ – إيثيل كربو داي إميـــد هيدروكلوريد (٠,٢٥ جم، ١,٣٠ ملي مول) في DMF (٤ مل). وتم الســـماح للمعلـق بالتقليب لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفةى. وتم بعد ذلك تخفيف الخليط بأسـيتونيتريل: إثير (١: ١) وترشيحه. وتمت إذابة المواد الصلبة في أقل مقدار من الميثـــانول وأخضاعـها مباشرة للتنقية عن طريق الكروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن ٥ إلى ٢٠% ميثـانول في داي كلورو ميثان). ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات والســـحق للمـادة

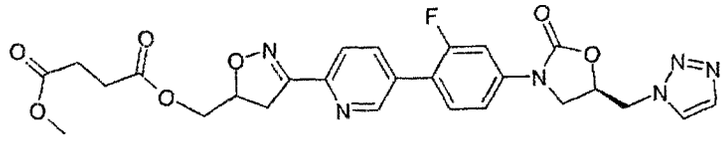
الصلبة الناتجة باستخدام داي إيثيل إثير إلى الحصول على مركب الاختراع كمادة صلبة بيضاء (٧٠ مجم)، وكانت نقطة الانصهار عند ١٦٧ درجة مئوية.

MS (electrospray): 566 (MH^+) for $C_{28}H_{32}FN_7O_5$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13 (bt, 6H); 2.82 (bm, 2H); 3.08 (bm, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 - 4.35 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

مثال رقم (٤٤):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل سكسينات.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ - [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (١٢٠ مجم، ٠,٢٧ ملي مول) في ١٠ مل داي ميثيل فورماميد لا مائي وتمت إضافة تراى إيثيل أمين (١٤٠ ميكرولتر، ١ ملي مول). وتم ببطء إضافة ميثيل ٤ – كلورو – ٤ – أوكسو بيوتانوات (١٠٠ ميكرولتر، ٠,٥٤ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة ٤٠ مئوية. وتم تخميد خليط التفاعل بمحلول بيكربونات صوديوم مائي مشبع واستخلاصه بداي كلورو ميثان (٣ × ١٠٠ مل). وتم تجفيف الطبقات العضوية المندمجة على كبريتات صوديوم وتركيزها حتى الجفاف وتنقيتها باستخدام HPLC تحضيري بتدريج من ٣٥ إلى ٧٠% أسيتو نيتريل في ماء يحتوي على حمض تراى فلورو أسيتيك

١,٠% للحصول على ٢٧ مجم (١٨%) من مركب العنوان المزدوج التجاسم كملح تـــراى فلورو أسيتات.

MS (APCI): 553 (M+1) for $C_{26}H_{25}N_6O_7F$

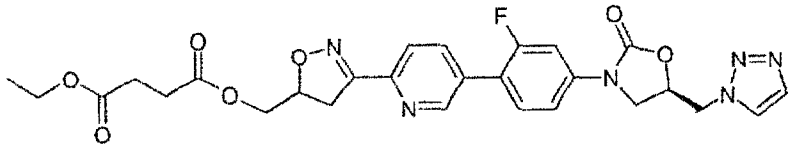
NMR (300MHZ) ($CDCl_3$) δ: 2.67 (m, 4H); 3.42 (dd, 1H); 3.62 (m, 4H); 4.04 (t, 1H); 4.31 (m, 3H); 4.85 (d, 2H); 5.14 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.99 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 1H in the aromatic range not detected, probably underneath solvent peak

NMR (300MHZ) ($DMSO-d_6$) δ: 2.57 (m, 4H); 3.32 (dd, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.23 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 5.14 (m, 1H) 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.03 (m, 2H); 8.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 5H (methyl- and methylene protons) in the 3.3 ppm range not detected, probably underneath water peak

^{19}F-NMR (300MHZ) ($DMSO-d_6$) δ: -115.98 ppm; -74.00 ppm (trifluoroacetate)

مثال رقم (٤٥):

إيثيل [٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســـو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل سكسينات.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيـــل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـــل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقـــم ٣٦) (١٢٠ مجم، ٠,٢٧ ملي مول) في ١٠ مل داي ميثيل فورماميد لا مائي وتمت إضافـــة

تراى إيثيل أمين (١٤٠ ميكرولتر، ١ ملي مول). وتم ببطء إضافة إيثيل ٤ – كلورو – ٤ – أوكسو بيوتانوات (١١٥ ميكرولتر، ٠,٥٤ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة ٤٠ مئوية. وتم تخميد خليط التفاعل بمحلول بيكربونات صوديوم مائي مشبع واستخلاصه بداي كلورو ميثان (٣ × ١٠٠ مل). وتم تجفيف الطبقات العضوية المندمجة على كبريتات صوديوم وتركيزها حتى الجفاف وتنقيتها باستخدام HPLC تحضيري بتدريج من ٣٥ إلى ٧٠% أسيتو نيتريل في ماء يحتوي على حمض تراى فلورو أسيتيك ٠,١% للحصول على ٢٢ مجم (١٥%) من مركب العنوان المزدوج التجاسم يحتوي على ٥% مول ملح كملح تراى فلورو أسيتات.

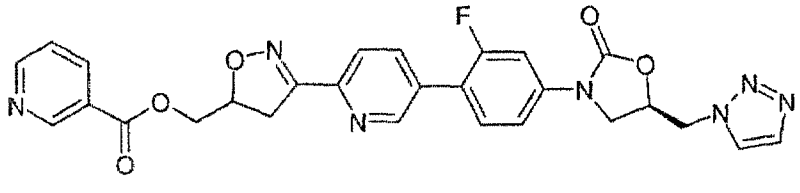
MS (APCI): 567 (M+1) for $C_{27}H_{27}N_6O_7F$

NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: 1.14 (t, 3H); 2.53 (m, 4H); 3.31 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.00 (m, 3H); 4.13 (dd, 1H); 4.25 (dd, 2H), 4.86 (d, 2H); 4.99 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)

^{19}F-NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: -116.00 ; -73.37 (trifluoroacetate)

مثال رقم (٤٦):

[(٥S) – ٣ – (٥ - {٢ – فلورو – ٤ – [(٥R) – ٢ - أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل نيكوتينات.



تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ - [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (١٢٠ مجم، ٠,٢٧ ملي مول) في ٢ مل من داي ميثيل فورماميد وتمت إضافة تراى إيثيل أمين (١٦٠ ميكرولتر، ١,٢ ملي مول). وتمت إضافة نيكوتينويل كلوريد هيدروكلوريد (٥٩ مجم، ٠,٣٢ ملي مول) وتم ببطء تسخين الخليط حتى درجة حرارة ٤٠ مئوية. وخلال ١٠ دقائق، تحول المحلول إلى اللون الغامق وتمت ملاحظة استهلاك المادة البادئة بكروماتوجراف طبقة رقيقة. وتمت إزالة المذيب في الفراغ وعزل الناتج باستخدام HPLC تحضيري بالتدريج من ٥ إلى ٩٥% من أسيتونيتريل في ماء يحتوي على تراى فلورو أسيتات ٠,١%. وتم تركيز قطفات الـ HPLC المندمجة ومعالجتها بمحلول مائي لبيكربونات صوديوم مشبع، واستخلاصها بأسيتات إيثيل وتركيزها حتى الجفاف للحصول على ١٥ مجم (١١%) من مادة صلبة بيضاء.

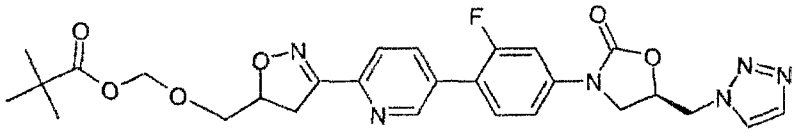
MS (APCI): 544 (M+1) for $C_{27}H_{22}N_7O_5F$

NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: 3.45 (dd, 1H); 3.66 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.46 (dd, 1H); 4.55 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H), 5.17 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.01 (s, 1H)

^{19}F-NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: -115.98 ppm; no trifluoroacetate peak observed

مثال رقم (٤٧):

{[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثوكسي} ميثيل بيفالات.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ - [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (١٢٠ مجم، ٠,٢٧ ملي مول) في ٨ مل داي ميثيل فورماميد لا مائي وتمت إضافة هيدريد صوديوم (١٣,٢مجم، ٠,٣٤ ملي مول، بالاعتماد على نقاء ٦٠%) في ٢ مل داي ميثيل فورماميد لا مائي عند – ٢٠ درجة مئوية. وتم ببطء إضافة كلورو ميثيل بيفالات (٤٤ ميكرولتر، ٠,٣٠ ملي مول) والسماح للخليط بالوصول إلى درجة حرارة الغرفة ثم تسخينه حتى درجة حرارة ٤٠ مئوية لمدة ساعة. وتم بعدئذ تخميد الخليط باستخدام ١ مل من محلول بيكربونات صوديوم مائي مشبع وإزالة المذيب في الفراغ وتنقيته باستخدام HPLC تحضيري وبالتدريج من ٥٥ إلى ٧٥% أسيتونيتريل في ماء يحتوي على حمض تراى فلورو أسيتيك ٠,١% للحصول على ٢٧ مجم (٢٠%) من مركب العنوان كملح أصفر بنسبة ١: ١ مع تراى فلورو أسيتات.

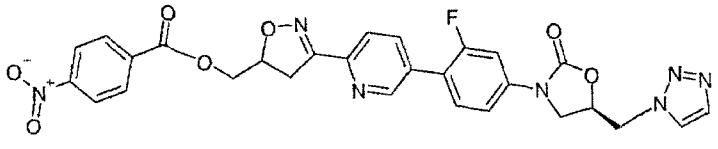
MS (APCI): 553 (M+1) for $C_{27}H_{29}N_6O_6F$

NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: 1.17 (s, 9H); 3.29 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.77 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.31 (t, 2H); 4.87 (m, 2H), 5.29 (m, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.04 (dd, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)

^{19}F-NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: -116.00 ppm; -72.55 ppm (trifluoroacetate)

مثال رقم (٤٨):

[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثوكسي} ميثيل ٤ – نيترو بتروات.



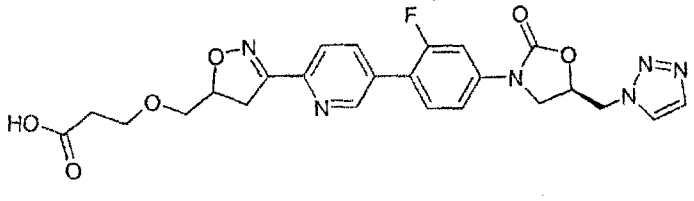
تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ - [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (١٠٠ مجم، ٠,٢٣ ملي مول) مع ٢ مل من داي ميثيل فورماميد لا مائي. وتمت إضافة تراى إيثيل أمين (٨٠ ميكرولتر، ٠,٥٨ ملي مول). وتمت إضافة كلوريد ٤ – نيترو بنزويل (٨٠ مجم، ٠,٥٤ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة ٥٠ مئوية. وتم تخميد خليط التفاعل بميثانول (١ مل) وإزالة المذيب في الفراغ وعزل الناتج بكروماتوجراف تحضيري بطبقة رقيقة يستخدم ١٠% (حجم/ حجم) من الميثانول في داي كلورو ميثان كتصفية تتابعية للحصول على ٤٠ مجم (٣٠%) من مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة.

MS (APCI): 588 (M+1) for $C_{28}H_{22}N_7O_7F$

NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: 3.48 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.49 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.71 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.19 (d, 2H); 8.31 (d, 2H); 8.85 (s, 1H)

مثال رقم (٤٩) :

حمض ٤ – {[٣ – (٥ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثوكسي} ٤ – أوكسو بيوتانويك.



تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٢ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٣٦) (٢١٢ مجم، ٠,٤٨ ملي مول) في ٢ مل من داي ميثيل فورماميد لا مائي. وتمت إضافة بيريدين لا مائي (٧٠٠ ميكرولتر، ٨,٧ ملي مول)، و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (DMAP) (٣٠ ملي جرام، ٠,٢٥ ملي مول) وانهيدريد سكسينيك (١٢٥ مجم، ١,٢٥ ملي مول وتم تقليب المحلول لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم تخميد خليط التفاعل

بميثانول (١ مل) وتمت إزالة المذيبات في الفراغ وتنقية الناتج بكروماتوجراف على سيليكاجل مع استخدام تدريج من صفر إلى ٢٠% ميثانول في داي كلورو ميثان متبوعاً بغسيل مائي وتجفيف بالتجميد لإزالة داي ميثيل فورماميد متبقي للحصول على ١٢٠ مجم (٥٠ %) من مركب العنوان كملح أبيض ضارب للصفرة.

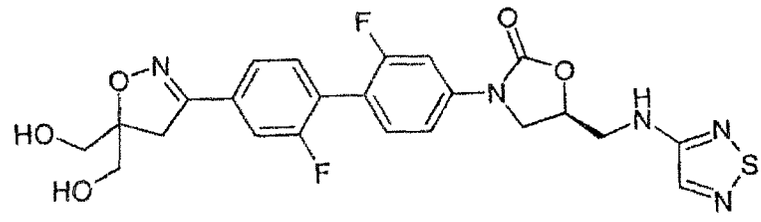
MS (APCI): 539 (M+1) for $C_{25}H_{23}N_6O_7F$

NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: 2.42 (d, 2H); 3.30 (dd, 2H); 3.57 (t, 1H); 3.96 (dd, 1H) 4.23 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 2 methylene protons overlap with solvent peak, 2 methylene protons enhanced by residual HOD peak.

^{19}F-NMR (300MHZ) (DMSO-d_6) δ: -115.94

مثال رقم (٥٠):

(S٥) – ٣ – {٤َ – [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢، ٢َ – داي فلورو باي فينيل – ٤ – يل} – ٥ – [(١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل أمينو) ميثيل] – ١، ٣ – أوكسازوليدين –٢ – أون.



تمت إذابة تيرت – بيوتيل [((R٥) – ٣ – {٤َ – [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢، ٢َ – داي فلورو باي فينيل – ٤ –

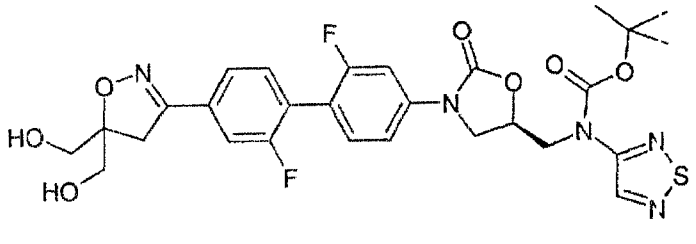
يل} – ٢ – أوكسو – ١، ٣ – أوكسـازوليدين – ٥ – يـل) ميثيـل] ١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل كربامات (٥٠٦,٠ مجم، ٠,٨٢ ملي مول) في داي كلـورو ميثـان (١٠ مل) وتبريدها حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة حمض تراى فلورو أسيتيك (٤ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند صفر درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. وتم تركيز خليط التفاعل في الفراغ. وتم تقسيم البقية بين أسيتات إيثيل (١٠٠ مل) ومحلول بيكربونات صوديوم مـائي مشبع (١٠٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية على كبريتات مغنيسيوم وترشيحها وتركيزها بعد ذلك في الفراغ. وتمت إذابة الزيت الناتج في داي كلورو ميثان (٢ مل) وإخضاعه لفصل كروماتوجرافي (على ٢٠ جم SiO_2 بأعمدة تصفية متصلة، ومن صفر إلى ١٠% ميثـانول/ داي كلورو ميثان) للحصول على ٢٥١ مجم (٥٩%) من [(١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل أمينو) ميثيل] – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة بيضاء.

MS (ESP+): $(M+H)^+$ 518.12 for $C_{23}H_{21}F_2N_5O_5S$

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.28 (s, 2H), 3.53 (d, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.91 (q, 1H), 4.26 (t, 1H); 4.98 (m, 1H), 5.06 (t, 2H); 7.47 to 7.68 (m, 6H); 7.80 (t, 1H), 8.08 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لهذا المركب كالتالي:

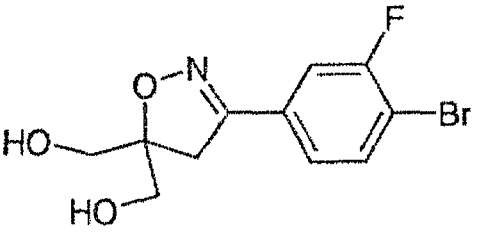
تمت إذابة تيرت – بيوتيل [((R٥) – ٣ – {٤ – [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيـل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] – ٢، ٢ – داي فلورو باي فينيـل – ٤ – يل} – ٢ – أوكسو – ١، ٣ – أوكسـازوليدين – ٥ – يـل) ميثيـل] ١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل كربامات.



تمت إذابة تيرت – بيوتيل {[(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يـــودو فينيـــل) – ٢ – أوكسو – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل} ١، ٢، ٥ – ثياديازول – ٣ – يل كربامات (٥٤٢مجم، ١,٠٤ ملي مول) (قارن مثال رقم ٣ السابق)، و{٣ – [٣ – فلـورو – ٤ – (ترای ميثيل ستانيل) فينيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكســازول –٥، ٥ – داي يل} داي ميثانول (٤٨٥ مجم، ١,٢٥ ملي مول) ويوديد نحاس (I) (٨٢ مجم، ٠,٤٢ ملـي مول) في ١ – ميثيل – ٢ – بيروليدينون جاف (١٠ مل) ووضع خليط التفاعل تحت جـو من الأرجون. وتمت إضافة تتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بـــالاديوم (0) (١٢٠ مجم، ٠,١ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل لمدة ٤٨ ساعة عند درجة حرارة ٩٠ مئوية. وتم تـــبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وصبه بعد ذلك في ماء (١٠٠ مل). وتم اســتخلاص الناتج في أسيتات إيثيل (١٠٠ مل). وتم فصل طبقة أسيتات الإيثيل وتجفيفها على كبريتـات مغنيسيوم وترشيحها ثم تركيزها في الفراغ. وتمت بعد ذلك إذابة الناتج الخام في داي كلورو ميثان (٢ مل) وإخضاعه لكروماتوجراف (٥٠ جم SiO_2 بأعمدة تصفية متصلة، ومـــن ٥٠ إلى ١٠٠% أسيتات إيثيل/ هكسان) للحصول على ٥١٢ مجـــم (٨٠%) مـــن المركـــب المطلوب كزيت أصفر.

MS (ESP+): $(M+H)^+$ 618.21 for $C_{28}H_{29}F_2N_5O_7S$

٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (تـــرای ميثيـــل ســـتانيل) فينيـــل] – ٤، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٥، ٥ – داي يل} داي ميثانول.



تم تقليب ٢ – ميثيلين – ١، ٣ – بروبان دايول (٢,٢٠ جم، ٢٥,٠ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٢٠ مل) وتبريدها حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة محلول ١ عياري من داي إيثيل زنك في هكسانات (٣,٤٠ جم، ٢٧,٥ ملي مول) متبوعاً بمحلول من ٤ – بروموـ ٣ – فلورو – N – هيدروكسي بترين كربوكسيميدويل كلوريد (٦,٣٠ جم، ٢٥,٠ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٤٠ مل). وتم السماح لخليط التفاعل بالتدفئة إلى درجة حرارة الغرفة وكان تاماً بعد ٤ ساعات. وتم تخفيف المحلول بكلوريد أمونيوم واستخلاصه باستخدام داي كلورو ميثان. وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء (٤,٧٢ جم).

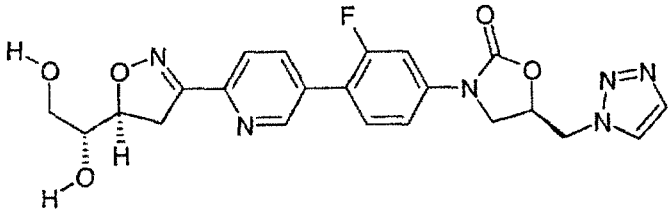
MS (ESP): 305 (MH+) for $C_{11}H_{11}BrFNO_3$

300 MHz NMR (DMSO-d_6) δ: 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

مثال رقم (٥١):

(R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(R١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو

فينيـــل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايـــازول – ١ – يـــــل ميثيـــــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيـــل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يـل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايـلزول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٢٢٥ جم، ٠,٤٤ ملي مـــول) في تتراهيدرو فيوران (١٠ مل) وHCL ١ عياري (١٠ مل، ١٠ ملي مول) وتسخينها حـــتى درجة حرارة ٥٠ مئوية في حمام زيت لمدة ٩٠ دقيقة. وتم تبريد خليط التفاعل إلى درجـــة حرارة الغرفة وتركيزه في الفراغ مع إضافة أسيتونيتريل بشكل متكرر كمذيـــب مشـــترك لتقليل مقدار الماء الموجود وترك المادة الصلبة الصفراء. وتمت إذابة الناتج الخام في خليط مـن ميثانول (٣٠ مل) وداي كلورو ميثان (١٠ مل) وتم بعدئذ إضافة راتنج MP – كربونـــات (١,٥ جم، ٤,٦ ملي مول). وتم وضع الخليط في حمام ثلج وتقليبه عند درجة حرارة صفـر مئوية لمدة ساعة. وتم ترشيح راتنج الـــ MP – كربونات وتم تركـــيز نـــاتج الترشـــيح في الفراغ. وتم إمتزاز المنتج الخام الناتج على سيليكاجل (١,٥ جم) وتنقيته بكرومـــاتوجراف عمود باستخدام عمود سيليكاجل Isolute ٥ جرام على نظام الفلاش ماستر II، باســـتخدام تدريج من صفر % إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان مع معدل تدفق للمذيب مقـداره

١٠ مل/ دقيقة للحصول على ناتج العنوان (٠,٠٧٢ جم، ٣٤,٨% ناتج) كمادة صلبة بيضاء.

MS (APCI): 469.2 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

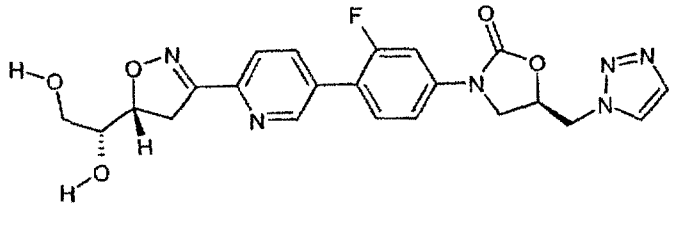
MS (ESP): 469.09 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

^{1}H-NMR(500Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.40 (m, 4H); 3.65 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.68 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.09 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

^{19}F-NMR(500Mz)(DMSO-d_6) δ: -115.96 (s, 1F)

مثال رقم (٥٢):

(R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(R٥) – ٥ – [(R١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إضافة ٥- برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين (٣٤٠مجم، ١,٠٤ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ –

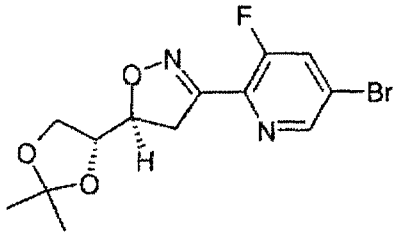
تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابوررولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٣٦٦ مجم، ٠,٩٤ ملي مول)، وK_2CO_3 (٧٨٠ مجم، ٥,٦٥ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (١٠٩ مجم، ٠,٠٩٤ ملي مول إلى DMF (٨ مل) وماء مقطر (٠,٨ مل). وتم تسخين خليط التفاعل حتى درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ثم تبريده إلى درجة حرارة الغرفة. وتم بعدئذ إضافة أسيتات إيثيل (٢٥ مل) وتم ترشيح الخليط من خلال مرشح ٤٥- ميكرون. وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على بقية خام. وتمت تنقية البقية بكروماتوجراف عمود، باستخدام من صفر إلى ٤% CH_2Cl_2/MeOH للحصول على مسحوق أبيض (١٨٠ مجم). وتمت إضافة المسحوق الأبيض (١٨٠مجم) إلى THF (٢٠ مل) متبوعاً بإضافة HCl ١ عياري (٥ مل) وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ٤ ساعات. وتم بعد ذلك إضافة حمض ترای فلورو أسيتيك (٢ مل) وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ٣٠ دقيقة إضافية. وثم بعد ذلك تركيز خليط التفاعل في الفراغ للحصول على بقية خام. وتم بعدئذ تنقية البقية بكروماتوجراف عمود، باستخدام من صفر إلى ٢% CH_2Cl_2/MeOH للحصول على الناتج كمادة صلبة بيضاء (٥٠ مجم).

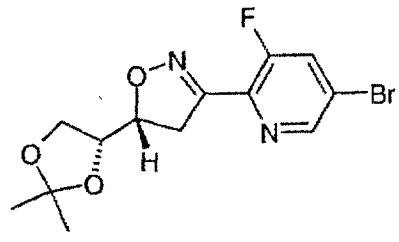
MS (ESP): 469.11 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

^{1}H-NMR(500MHz)(DMSO-d_6) δ: 3.38 (dd, 1H); 3.48 (m, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.79 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثالين رقم (٥١) ورقم (٥٢) كالتالي:

٥ – برومو – ٢ – {٥ – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} – ٣ – فلورو بيريدين.





تم دمج (S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ٤ – فينيل – ١، ٣ – داي أوكسولان

(R.J.Crawford, S.B.Lutener, R.D.Cockcroft, Can. J Chem.; 54,3364 (1976))

(٢,٠٨ جم، ١٦,٢ ملي مول). مع ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٢,٥٥ جم، ١٠,٨ ملي مول) تحت جو من النيتروجين. وتمت إضافة تتراهيدرو فيوران لا مائي (١٥ مل) وخلطها لمدة ١٥ دقيقة، وتبع ذلك إضافة ببطء لمحلول داي أيزو بروبيل إيثيل أمين (٣,٨ مل، ٢١,٦ ملي مول) في تتراهيدرو فيوران لا مائي (١٥ مل) عن طريق قمع تنقيط عند درجة حرارة الغرفة. وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات ثم تخفيفه بأسيتات إيثيل (٣٠٠ مل) وغسيله بماء (١ × ١٠٠ مل) ثم محلول ملحي (١ × ٥٠ مل) وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائي. وتمت إزالة المذيبات في الفراغ، مما أدى لإنتاج خليط المنتج الخام الذي تمت إذابته في داي كلورو ميثان (١٠ مل) واستخدامه بعمود سيليكاجل Isolute ٧٠ – جرام مرطبة مسبقاً وتصفيته بتدريج من ٢٠: ٨٠ إلى ٥٠: ٥٠ أسيتات إيثيل: هكسانات. وتم استخلاص الناتج النقي كخليط لمزدوجات تجاسم (بنسبة ٧٥: ٢٥ تقريباً بتحليلات الـ ^{1}H NMR والعمود الكيرالي، مع الناتج الرئيسي الذي يكون عبارة عن مزدوج التجاسم – (+)). وتم

فصل مزدوجي التجاسم على سيليكاجل باستخدام تدريج بطيئ جـــدا مـــن ١٠: ٩٠ إلى ٢٠: ٨٠ أسيتات إيثيل: هكسانات (معـــامل الاحتجـــاز في ٢٠: ٨٠ أســـيتات إيثيـــل هكسانات: الرئيسي = ٠,٤٤ والثانوي = ٠,٣٢). وتم تحليـــل مزدوجـــات التجاســـم باستخدام ^{1}H NMR والدوران الضوئي. وتم عمل التحديدات الكيميائية الفراغية باستخدام معلومات من المصادر التالية:

Gravestock, M. B., Paton, R. M., Todd, C. J., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 11, pages 2723-2730; and the PhD Thesis of Christine J. Todd, University of Edinburgh, 1995, "Application of Nitrile Oxide-Isoxazoline Chemistry for the Synthesis of 2-*Ulosonic Acid Analogues*

تحليل ٥ – برومو – ٢ – {(S٥) – ٥ – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين:

MS (APCI): 327.0, 329.0 (MH^+) for $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$

MS (ESP): 327.20, 329.20 (MH^+) for $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$

Optical Rotation: (589 nm, 20°C) [α] = +113.6 (c=0.25 in methanol)

^{1}H-NMR(500Mz)($CDCl_3$) δ: 1.34 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 3.50 (s, 1 H); 3.52 (d, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.14 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.65 (d, 1H).

تحليل ٥ – برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين:

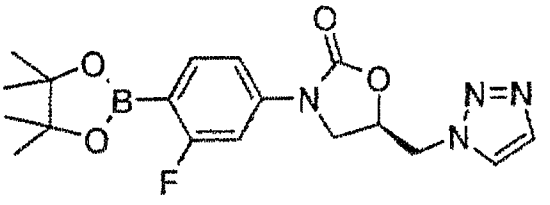
MS (APCI): 327.0, 329.0 (MH^+) for $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$

MS (ESP): 327.20, 329.20 (MH^+) for $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$

Optical Rotation: (589 nm, 20°C) [α] = -146.4 (c=0.25 in methanol)

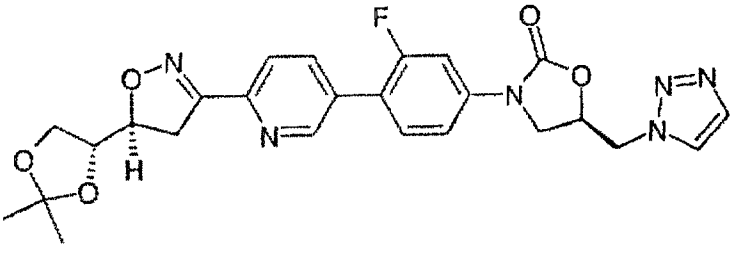
^{1}H-NMR(500Mz)($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.33 (dd, 1 H); 3.51 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.64 (d, 1H).

٥ (R٥) - ٣ - [٣ - فلـورو - ٤ - (٤، ٤، ٥، ٥ - تـــراميثيل - ١، ٣، ٢ - داي أوكسابوروLان - ٢ - يل) فينيل] - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايـــازول - ١ - يـــل ميثيل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون.



أنظر مثال رقم (١٣).

١٠ (R٥) - ٣ - [٤ - (٦ - {(S٥) - ٥ - [(R٤) - ٢، ٢ - داي ميثيـــل - ١، ٣ - داي أوكسولان - ٤ - يل]- ٤، ٥ - داي هيدرو أيزوكسازول - ٣ - يل} بـيويدين - ٣ - يل) - ٣ - فلورو فينيل] - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل ميثيـــل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون.



تمت إضافة ٥- برومو – ٢ – {(S٥) – [(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} – ٣ – فلورو بيريدين (٠,٤٦٨ جم، ١,٤٣ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٥٠٥ جم، ١,٣٠ ملي مول) في N، N – داي ميثيل فورماميد لا مائي (١٠ مل). وتمت إضافة كربونات بوتاسيوم (٠,٩٠ جم، ٦,٥٠ ملي مول) متبوعة بماء (١ مل) ثم تتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٠,١٥ جم، ٠,١٣ ملي مول). وتم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة ٨٥ مئوية لمدة ٦٠ دقيقة. وتم بعد ذلك تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم تخفيفه بأسيتات إيثيل (١٥ مل) ثم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق وتم ترشيح المادة المترسبة الناتجة. وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ لإزالة أسيتات الإيثيل وN، N – داي ميثيل فورماميد. وتمت إذابة الزيت الأسود غليظ القوام الناتج في داي كلورو ميثان (١٥ مل) وتنقيته بكروماتوجراف عمود، باستخدام عمود سيليكاجل Isolute ٥٠ – جرام (مرطب مسبقاً بداي كلورو ميثان)، مع تصفية تتابعية باستخدام من صفر إلى ٤% ميثانول في داي كلورو ميثان. وتم استخلاص ناتج العنوان (٠,٢٦٥ جم، ٤٠,٠% ناتج) كمادة صلبة بيضاء.

MS (APCI): 509.2 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_5$

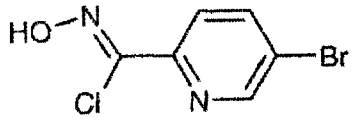
MS (ESP): 509.09 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_5$

^{1}H-NMR(500Mz)$CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 3H); 1.43 (s, 3H); 3.56 (s, 1H); 3.58 (d, 1H); 3.92 (dd, 1H); 4.00 (dd, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.22

(dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.77 (dd, 2H); 7.86 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.74 (s, 1H).

^{19}F-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: -114.23 (s, 1F)

٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد.



تمت إذابة ٥ – برومو بيريدين – ٢ – كربالدهيد أوكسيم (٤٩,٥ جـم، ٢٤٦,٣ ملي مول) في DMF (١٥٠ مل) متبوعاً بإضافة N – كلورو سكسينميد (٣٩,٥ جـم، ٢٩٥,٥ ملي مول). وتم بعدئذ خروج فقاقيع غاز HCl في المحلول لمدة ٢٠ ثانية لبدء التفاعل، الذي تم السماح له بعدئذ بالتقليب لمدة ساعة. وتم صب خليط التفاعل في ماء مقطر (١ لتر) وتم تجميع المادة المترسبة بالترشيح في الفراغ. وتم غسيل عجينة المرشح بماء مقطر (٢ × ٥٠٠ مل) ثم تجفيفها طوال الليل في فرن خوائي عند درجة حرارة ٦٠ مئوية (– ٣٠ بوصة زئبق) للحصول على الناتج كمسحوق أبيض (٥٥ جم).

^{1}H-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

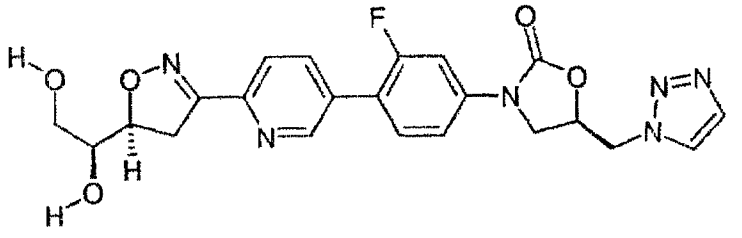
NOTE: ***Lachrymator.***

ملاحظة: مسيّل للدموع.

مثال رقم (٥٣):

(R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(S١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل]

– ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسالان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايلزول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٣١ جم، ٠,٦١ ملي مول) في تتراهيدروفيوران (٦ مل) وHCl ١ عياري (٦ مل، ٦ ملي مول) وتسخينها حتى درجة حرارة ٥٠ موية لمدة ٣ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة وتركيزه في الفراغ باستخدام أسيتونيتريل مضاف بشكل متكرر كمذيب مشترك لتقليل مقدار الماء الموجود، ولترك المادة الصلبة الصفراء. وتمت إذابة الناتج الخام في خليط من ميثانول (١٠ مل) وداي كلورو ميثان (١٠ مل) وتمت إضافة راتنج MP – كربونات (٢,١ جم، ٦,١ ملي مول). وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. وتم ترشيح راتنج الـ MP – كربونات وتمت إزالة المذيبات في الفراغ. وتم استخلاص الناتج النقي (٠,٢٤ جم، ناتج ٨٤,٠%) كمادة صلبة صفراء فاتحة.

MS (APCI): 469.2 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

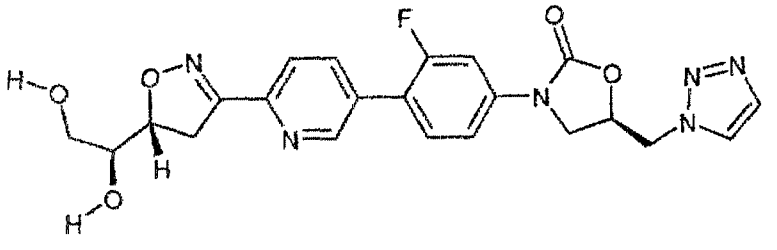
MS (ESP): 469.13 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

^{1}H-NMR(500Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.38 (m, 1H); 3.49 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

^{19}F-NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: -115.96 (s, 1F)

مثال رقم (٥٤):

(R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(R٥) – ٥ – [(S١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إضافة ٥ – برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين (٤٦٤ مجم، ١,٤١ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترامثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٥٠٠ مجم، ١,٢٩ ملي مول)، وK_2CO_3 (١٠٦٧مجم، ٧,٧٣ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل

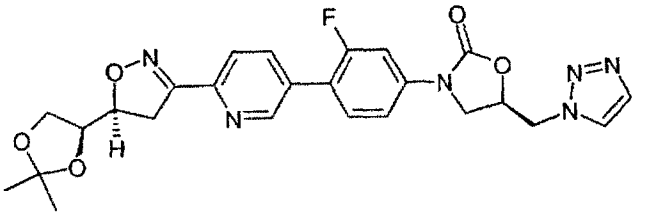
فوسفين) بالاديوم (0) (١٤٩ مجم، ٠,١٢٨ ملي مول) إلى DMF (٨ مل) وماء مقطر (٠,٨ مل). وتم تسخين خليط التفاعل حتى ٨٥ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ثم تبريده إلى درجة حرارة الغرفة. وتم بعد ذلك إضافة أسيتات إيثيل (٢٥ مل) وتم ترشيح الخليط من خلال مرشح ٤٥- ميكرون. وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على بقية خام. وتمت تنقية البقية بكروماتوجراف عمود، باستخدام من صفر إلى ٤% $CH_2Cl_2/MeOH$ للحصول على مسحوق أبيض (٣٣١ مجم). وتمت إضافة المسحوق الأبيض (٣٣١ مجم) إلى THF (٢٠ مل) متبوعاً بإضافة HCL ١ عياري (٢٠ مل) تم التسخين عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ساعة. وتم بعد ذلك تركيز خليط التفاعل في الفراغ للحصول على البقية الخام. وتم بعدئذ تنقية البقية بكروماتوجراف عمود، باستخدام من صفر إلى ٢% $CH_2Cl_2/MeOH$ للحصول على الناتج كمادة صلبة بيضاء (٩١,٥ مجم).

MS (ESP): 469.15 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

^{1}H-NMR(500Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.41 (m, 5H); 3.96 (m, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.68 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.10 (d, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثالين رقم (٥٣) ورقم (٥٤) كالتالي:

(R٥) - ٣ - [٤ - (٦ - {(S٥) - ٥ - [(S٤) - ٢، ٢ - داي ميثيل - ١، ٣ - داي أوكسولان - ٤ - يل] - ٤، ٥ - داي هيدروأيزوكسازول - ٣ - يل} بيريدين - ٣ - يل) - ٣ - فلورو فينيل] - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل ميثيل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون.



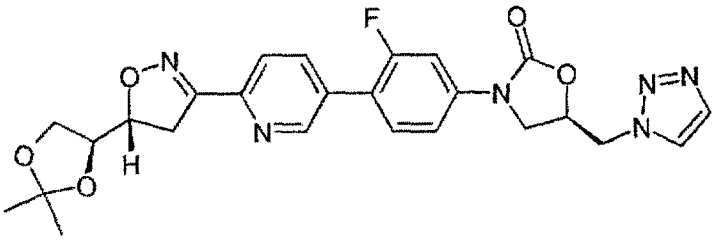
تمت إذابة ٥ – برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين (٤٥٣ مجم، ١,٣٨ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون في N، N – داي ميثيل فورماميد لا مائي (١٠ مل). وتمت إضافة كربونات بوتاسيوم (٠,٨٧ جم، ٦,٢٩ ملي مول)، متبوعة بإضافة تتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٠,١٤٥ جم، ٠,١٣ ملي مول) ثم ماء (١ مل). وتم تسخين خليط التفاعل حتى ٨٥ درجة مئوية لمدة ٥٠ دقيقة. وتم بعد ذلك تبريد خليط التفاعلإلى درجة حرارة الغرفة وتخفيفه بأسيتات إيثيل (٣٥ مل) وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وتم ترشيح المادة المترسبة الناتجة. وتم تخفيف ناتج الترشيح بأسيتات إيثيل (٣٥٠ مل) وغسيله بماء (١٠٠ مل) ثم بمحلول ملحي (٧٥ مل) وتركيزه في الفراغ. وتم إمتزاز المنتج الخام الناتج على سيليكاجل (٥ جم) وتنقية بكروماتوجراف عمود، باستخدام عمود سيليكاجل Isolute ٥٠ – جرام (مرطب مسبقاً بداي كلورو ميثان) مع تصفية باستخدام من صفر إلى ١% ميثانول في داي كلورو ميثان. وتم استخلاص ناتج العنوان (٠,٣٤ جم، ٥٣,١% ناتج) كمادة صلبة صفراء فاتحة، ولقد وجد أن الناتج يحتوي على ٣ – ٤% مول من الناتج الثانوي (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل]

أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١- يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون مؤكسد كمادة شوائب.

MS (APCI): 509.2 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_5$

MS (ESP): 509.12 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_5$

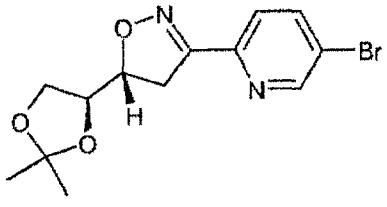
(R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(R٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – يل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.

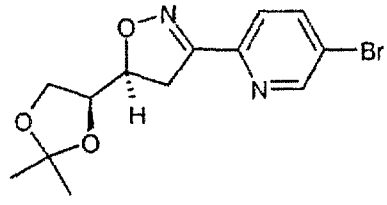


تم تحضيره من ٥ – برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – ي] – ٤، ٥ – داي هيدرو وأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين بعملية مماثلة لتلك المذكورة بالنسبة للأيزومر (S٥).

٥ – برومو – ٢ – {(R٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – ي] – ٤، ٥ – داي هيدرو وأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين و٥

- برومـــو – ٢ – {(S٥) – ٥ – [(S٤) – ٢، ٢ – داي ميثيـــــــل – ١، ٣ – داي أوكسولان – ٤ – ي] – ٤، ٥ – داي أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين.





تمت إضافة ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٥ جم، ٢١,٣ ملي مول) و(R٤) – ٢، ٢ – داي ميثيـــل – ٤ – فينيـــل – ١، ٣ – داي أوكسولان (٥,٥ جم، ٤٢,٥٥ ملي مول) إلى THF (٣٠ مل) ثم تبريدها إلى صفر درجـــة مئوية. وتم بعد ذلك إضافة تراى إيثيل أمين (٣,٣ مل) في THF (٣٠ مل) نقطـــــة نقطـــة باستخدام قمع إضافة خلال ٣٠ دقيقة. وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمـــدة ســـاعة واحدة عند درجة حرارة صفر مئوية. وتم بعد ذلك إضافة EtOAc (٤٠ مل) وتم ترشـــــيح المادة المترسبة. وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على مادة صلبـــة خـــام (٦,٦ جم). وتمت تنقية المادة الصلبة الخام بكروماتوجراف عمود، باستخدام من صفـــر إلى ١٠% EtOAc / هكسان للحصول على الأيزومر S، R (٢,٥ جم) والأيزومر S، S (٠,٦ جـــم) كمواد صلبة بيضاء. وتم عمل التحديدات الكيميائية الفراغية باســـتخدام معلومـــات مـــن المصادر التالية:

Gravestock, M. B., Paton, R. M., Todd, C. J., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 11, pages 2723-2730; and the PhD Thesis of Christine J. Todd, University of Edinburgh, 1995, "Application of Nitrile Oxide-Isoxazoline Chemistry for the Synthesis of 2-Ulosonic Acid Analogues".

(5R): ^{1}H-NMR(500Mz)($CDCl_3$) δ: 1.37 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 3.53 (d, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.67 (s, 1H).

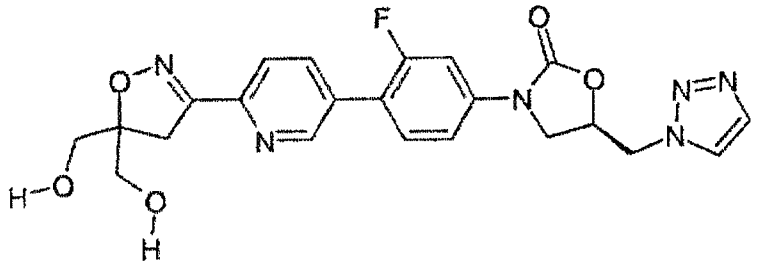
Optical Rotation: (589 nm, 20°C) [α] = -118.4 (c = 2.5 mg/ml in methanol)

(5S): ^{1}H-NMR(500Mz)($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.32 (dd, 1 H); 3.50 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.64 (d, 1H).

Optical Rotation: (589 nm, 20°C) [α] = +145.6 (c = 2.5 mg/ml in methanol)

مثال رقم (٥٥):

(R٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥، ٥ – بيس (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} – ٣ – فلورو فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٢١ جم، ٠,٣٠ ملي مول) في تتراهيدرو فيوران لا مائي (١٠ مل) تحت جو من النيتروجين. وتمت إضافة فلوريد تترابيوتيل أمونيوم (٠,٣١

مل، ٠,٣١ ملي مول) نقطة نقطة وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٠ دقيقة. وتمت إضافة أسيتات إيثيل (٤٠ مل) وماء (١٠ مل)، متبوعاً بإضافة محلول ملحي (٢٠ مل)، وتم فصل الطورين. وتم غسيل طبقة أسيتات الإيثيل بمحلول ملحي وتجفيفها على كبريتات مغنيسيوم لا مائية وتركيزها في الفراغ. ولقد وجد أن الناتج الخام يحتوي على أملاح ترابيوتيل أمونيوم وتمت إذابتها في خليط أو ميثانول وكلوريد ميثيلين وإمتزازها على سيليكاجل (١جم) وتنقيتها بكروماتوجراف وميض، باستخدام عمود سيليكاجل Isolute ٢ – جرام على نظام الماستر فلاش II باستخدام متدرج من صفر% إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان مع معدل تدفق للمذيب مقداره ١٥ مل/ دقيقة. وتم إعادة تبلور الناتج المستخلص (٠,١٠٢ جم) من تتراهيدروفيوران للحصول على ناتج العنوان (بنقاء يزيد عن ٩٨%) (٠,٠٣٣ جم، وبناتج ٢٣,٦%).

MS (APCI): 469.2 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

MS (ESP): 469.16 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

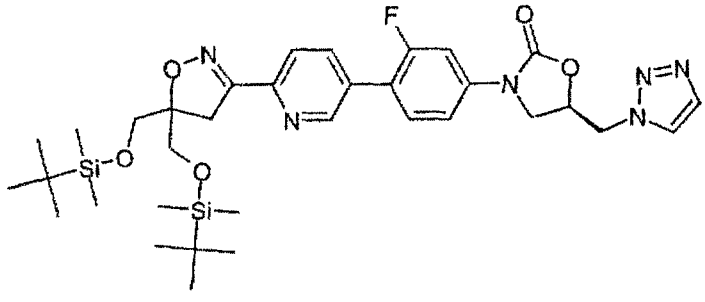
^{1}H-NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.31 (2H, hidden under water peak); 3.51 (broad s, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (broad s, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

^{19}F-NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: -115.96 (s, 1F)

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثال رقم (٥٥) كالتالي:

(R٥) – ٣ – (٤ – {٦ – [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل}

– ٣ – فلورو فينيل) – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة ٢ – [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيـــل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٥ – برومو بيريدين (٠,٢٨ جـــم، ٠,٥٤ ملي مول) و(R٥) – ٥ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايـلزول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٣٢ جم، ٠,٨١ ملي مول) في N، N – داي ميثيل فورماميد لا مائي (١٠ مل). وتمت إضافة كربونات بوتاسيوم (محلـــول ١ عياري) (١,٦ مل، ١,٦٣ ملي مول)، متبوعاً بإضافة ماء (١ مل) ثم تتراكيس (تـــراى فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٠,٠٩٤ جم، ٠,٠٨ ملي مول). وتم تسخين خليط التفـــاعل حتى ٨٥ درجة مئوية لمدة ٩٠ دقيقة. وتم بعد ذلك تبريد خليط التفاعل حتى درجة حـــرارة الغرفة وتخفيفه بأسيتات إيثيل (١٢٠ مل) وغسيله بماء (٢ × ٥٠ مل) ثم محلول ملحـــي (١ × ٤٠ مل) وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائية وتركيزه في الفراغ، مما أدى إلى تـــرك محلول N، N – داي ميثيل فورماميد (حوالي ٣ مل). وتم بعد ذلك تخفيف محلـــول النـــاتج الخام بداء كلورو ميثان (٥ مل) وتنقيته بكروماتوجراف عمود، باستخدام عمود سيليكاجل

Isolute ٢٠ – جرام (مرطب مسبقاً بداي كلورو ميثان) مع تصفية باستخدام من صفر إلى ٢% ميثانول في داي كلورو ميثان. وتم استخلاص ناتج العنوان (٠,٢٠٥ جـــم، بنـــاتج ٦٠,٥%) كمادة صلبة بيضاء.

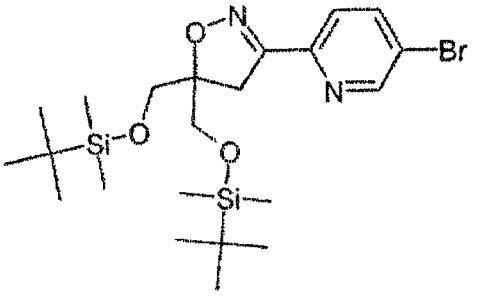
MS (APCI): 697.2 (MH^+) for $C_{34}H_{49}FN_6O_5Si_2$

MS (ESP): 697.08 (MH^+) for $C_{34}H_{49}FN_6O_5Si_2$

^{1}H-NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18 H); 3.28 (s, 2H); 3.73 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.04 (dt, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.81 (broad s, 1H).

^{19}F-NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: -115.97 (s, 1F)

٢ – [٥، ٥ – بيس ({[تيرت – بيوتيل (داي ميثيل) سيليل] أوكسي} ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] – ٥ – برومو بيريدين.



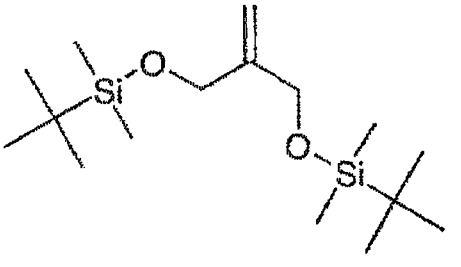
تم دمج ٢، ٢، ٣، ٣، ٩، ٩، ١٠، ١٠ – أوكتاميثيل – ٦ – ميثيلـــين – ٤، ٨ – داي أوكسا – ٣، ٩ – داي سيلانديكان (٠,٦٨٥ جم، ١,٩٤ ملي مول) مع ٥ – برومـــو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٠,٣٠ جم، ١,٣ ملي مول) تحت جو من النيتروجين. وتمت إضافة تتراهيدروفيوران لا مائي (٨ مل)، متبوعاً بإضافـــة

داي أيزو بروبيل إيثيل أمين ببطء (٠,٤٥ مل، ٢,٦ ملي مول) عن طريق محقنة عند درجة حرارة الغرفة. وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ثم تخفيفه بأسيتات إيثيل (٢٠٠ مل) وغسيله بماء (١ × ١٠٠ مل) ثم محلول ملحي (١ × ٧٥مل) وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائية. وتمت إزالة المذيبات في الفراغ، مما أنتج الخليط الخام الناتج. وتمت إذابة الناتج في داي كلورو ميثان (١٠ مل)، واستخدام عمود سيليكاجل Isolute ٥٠- جرام مرطب مسبقاً مع تصفية باستخدام ٨٠:٢٠ أسيتات إيثيل: هكسانات. وتمت تصفية الناتج في قطفتين، ولقد أشتملت أولهما على ٢، ٢، ٣، ٣، ٩، ٩، ١٠، ١٠- أوكتا ميثيل – ٦ – ميثيلين – ٤، ٨ – داي أوكسا – ٣، ٩ – داي سيلاديكان زائد والقطفة الثانية التي وجدت نقية (٠,٢٨ جم، بناتج ٤٢,٦%).

MS (APCI): 515.2, 517.1 (MH^+) for $C_{22}H_{39}BrN_2O_3Si_2$

^{1}H-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: 0.04 (s, 6H); 0.06 (s, 6H); 0.85 (s, 18 H); 3.32 (s, 2H); 3.73 (q, 4H); 7.81 (m, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.64 (m, 1H).

٢، ٢، ٣، ٣، ٩، ٩، ١٠، ١٠ – أوكتاميثيل – ٦ – ميثيلين – ٤، ٨ – داي أوكسا – ٣، ٩ – داي سيلانديكان.



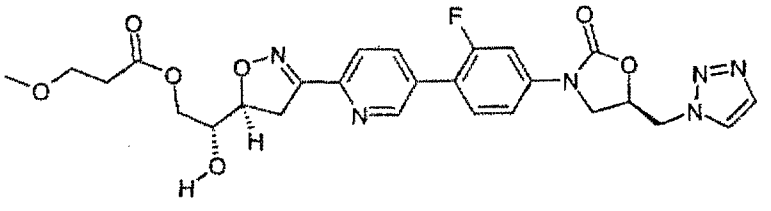
تمت إذابة ٢- ميثيلين – ١، ٣ – بروبان دايول (١,٠ جم، ١١,٣ ملي مول) في N، N – داي ميثيل فورماميد لا مائي (١٥ مل) تحت جو من النيتروجين. وتمت إضافة إيميدازول

(١,٩٣ جم، ٢٨,٤ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمـــدة ١٠ دقائق، وتبع ذلك إضافة تيرت بيوتيل داي ميثيل سيليل كلوريد (٣,٧٦ جم، ٢٥,٠ ملـــي مول). وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ثم تخفيفـــه بأســـيتات إيثيل (٣٥٠ مل) وغسيله بماء (٢ × ١٠٠ مل) ثم بمحلول ملحـــــي (١ × ١٠٠ مـــل) ثم تجفيفه على كبريتات مغنيسيوم لا مائية. وتم نقل الناتج بدون تنقية إضافية إلى التفاعل التالي:

^{1}H-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: 0.05 (s, 12H); 0.89 (s, 18H); 4.14 (t, 4H); 5.06 (m, 2H).

مثال رقم (٥٦):

(R٢) – ٢ – [(S٢) – ٣ – {٢ – فلـــورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكســـو – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يـــل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكســـازول – ٥ – يـــل] – ٢ – هيدروكسي إيثيل ٣ – ميثوكسي بروبانوات.



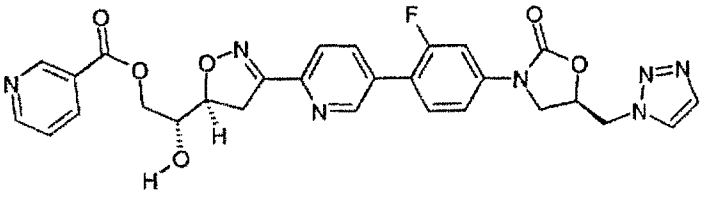
تمـــــت إذابـــــــة (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(S١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٥١، ٠,٢ جم، ٠,٤٣ ملي مـــول) في DMF (٣ مل) وتمت إضافة بيريدين (٠,٦ مل، ٧,٤ ملي مول). وتم تبريد المحلول حتى صفر درجـــة

مئوية وتمت إضافة ٣ – ميثوكسي بروبانويك أنهيدريد (٠,١٢ جم، ٠,٦٣ ملي مول) مذابة في داي كلورو ميثان (٠,٥ مل). وتم السماح للمحلول بالتقليب والوصول إلى درجة حرارة الغرفة ببطء لمدة ١٨ ساعة، تم بعدها تبريد الخليط مرة أخرى حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة قطفة ثانية من ٣ – ميثوكسي بروبانويك أنهيدريد (٠,٢٥ جم، ١,٣٢ ملي مول) وتم السماح للمحلول بالتبريد ببطء حتى درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. وتم بعدئذ تخفيف الخليط بأسيتات إيثيل وغسيله بالماء وتجفيفه على كبريتات مغنيسيوم. وتمت تنقية البقية التي تم الحصول عليها عند الترشيح والتبخير عن طريق فصل كروماتوجرافي (على سيليكاجل، ومن ١٠ إلى ٣٠% أسيتونيتريل في أسيتات إيثيل)، وتم فصل الناتج الذي تم إدخال مجموعة أسيل أحادية عليه عن المادة الأقل قطبية المدخل عليها مجموعة أسيل ثنائية والتي تم إنتاجها بمقدار ضئيل. ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات وسحق للمادة الصلبة الناتجة بداء إيثيل إثير إلى الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠,٠٧٨ جم)، وكانت نقطة الانصهار عند ١٣٠ درجة مئوية.

MS (ESP): 555 (MH^+) for $C_{26}H_{27}FN_6O_7$

^{1}H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.64 (t, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.65 – 3.70 (m, 3H); 3.99 – 4.07 (m, 2H); 4.19 – 4.27 (m, 2H); 4.39 (dd, 1H); 4.78 – 4.82 (m, 3H); 5.11 (m, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.90 (bd, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.76 (s, 1H).

(R٢) – ٢ – [(S٢) – ٣ – {٢ – فلـورو – ٤ - [(R٥) – ٢ – أوكســـو – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يـــل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكســازول – ٥ – يــل] – ٢ – هيدروكسي إيثيل نيكوتينات.



تمـــت إذابـــــة (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(S١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيـــل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٥١، ٠,٢ جم، ٠,٤٣ ملي مـــول) وحمـــض نيكوتينك (٠,٠٦٣ جم، ٠,٥١ ملي مول) في خليط من DMF (٢ مل) وبـــيريدين (٠,٢ مل،٢,٥ ملي مول). وتم تبريد المحلول حتى صفر درجة مئوية وتمت إضافة داي أيزوبروبيـــل كربو داي إيميد (٠,٢٧ مل، ١,٧٣ ملي مول). وتم السماح للمحلول بـــالتقليب لمـــدة ٨ ساعات عند صفر درجة مئوية ثم تخفيفه بأسيتات إيثيل وغسيله بالماء. وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام THF: أسيتات إيثيل (بنسبة ١: ١) وتم تجفيف الطبقات العضوية المتجمعـــة على كبريتات مغنيسيوم. وتمت تنقية البقية التي تم الحصول عليها عند الترشيح والتبخير عـــن طريق كروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن ١ إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان) وتم فصل الناتج الذي تم إدخال مجموعة أسيل أحادية عليه من المادة الأقل قطبية المدخل عليـــها

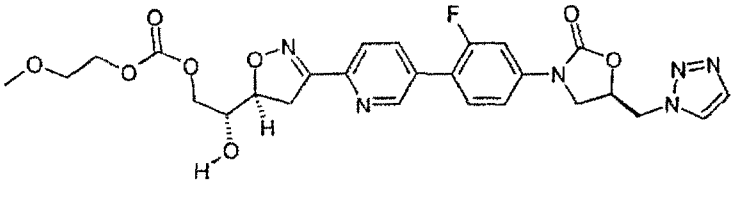
مجموعة أسيل ثنائية والتي تم إنتاجها أيضاً بمقدار ضئيل. ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات وسحق للمادة الصلبة الناتجة باستخدام داي إيثيل إيثر إلى الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٠,٠٩٥ جم)، عند نقطة انصهار مقدارها ٢١٠ درجة مئوية.

MS (ESP): 574 (MH^+) for $C_{28}H_{24}FN_7O_6$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.53 – 3.55 (m, 2H); 3.94 – 3.99 (m, 2H); 4.28 – 4.32 (m, 2H); 4.42 (dd, 1H); 4.85 – 4.90 (m, 3H); 5.18 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.56 – 7.60 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.33 (bd, 1H); 8.82 (m, 2H); 9.14 (bs, 1H).

مثال رقم (٥٨):

(R٢) – ٢ – [(S٢) – ٣ – {٢ – فلورو – ٤ – [(R٥) – ٢ – أوكسو – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٣ – يل] فينيل} بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل] – ٢ – هيدروكسي إيثيل ٢ – ميثوكسي إيثيل كربونات.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – [٤ – (٦ – {(S٥) – ٥ – [(S١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣

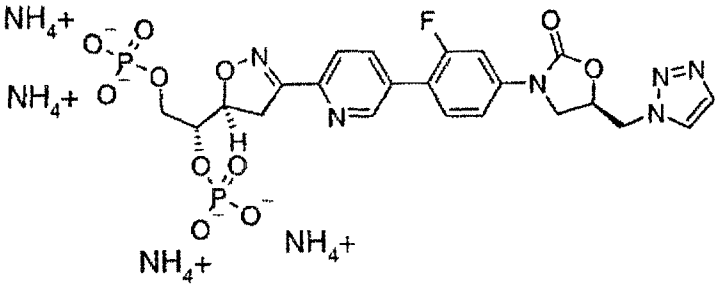
– أوكسازوليدين – ٢ – أون (مثال رقم ٥١، ٠,٢ جم، ٠,٤٣ ملي مول) في DMF (٣ مل) وبيريدين (٠,٥ مل، ٦,٢ ملي مول). وتم تبريد المحلول حتى صفر درجة مئوية وتمت إضافة ٢ – ميثوكسي إيثيل كلوريد فورمات (٠,٠٧ مل، ٠,٦ ملي مول). وتم السماح للمحلول بالتقليب لمدة ساعة عند صفر درجة مئوية ثم تمت إضافة قطفة ثانية من ميثوكسي إيثيل كلوريد فورمات (٠,٠٧ مل، ٠,٦ ملي مول). وتم السماح لخليط التفاعل بالمتابعة لمدة ٤٥ دقيقة إضافية عند صفر درجة مئوية ثم تخميده بإضافة ١ مل ميثانول. وبعد التقليب لمدة ٥ دقائق، ثم صب الخليط في ماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية بمحلول ملحي وتجفيفها على كبريتات مغنيسيوم. وتمت تنقية البقية التي تم الحصول عليها عند الترشيح والتبخير عن طريق كروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن ١ إلى ١٠% ميثانول في داي كلورو ميثان) وتم فصل الناتج الذي تم إدخال مجموعة أسيل أحادي عليه عن المادة الأقل قطبية المدخل عليها مجموعة أسيل ثنائية والتي تم إنتاجها أيضاً بمقدار ضئيل. ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات وسحق للمادة الصلبة الناتجة باستخدام داي إيثيل إيثر إلى الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٠,٠٥٢ جم)، وكانت نقطة الإنصهار عند ١٢٥ درجة مئوية.

MS (ESP): 571 (MH^+) for $C_{26}H_{27}FN_6O_8$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.25 (s, 3H); 3.46 – 3.53 (m, 4H); 3.82 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.07 (dd, 1H); 4.17 – 4.21 (m, 3H); 4.30 (t, 1H); 4.70 – 4.75 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.61 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

مثال رقم (٥٩):

ملح تتراكيس أمونيوم، إستر مونو – (R١) – [(R٥) – ٢ – (٣ – {(S٥) – [٢ – فلورو – ٤ – (٢ – أوكسو – ٥ – [١، ٢، ٣] ترايازول – ١ – يل ميثيل – أوكسازوليدين – ٣ – يل) – فينيل] – بيريدين – ٢ – يل} – ٤، ٥ – داي هيدرو – أيزوكسازول – ٥ – يل) – ٢ – فوسفونوكسي – إيثيل] لحمض فوسفوريك.



تم رفع إستر داي – تيرت – بيوتيل – إستر إيثيل – (R١) – ٢ – (داي – تيرت – بيوتوكسي – فوسفوريل أوكسي) – (R٥) – ٢ – (٣ – {(S٥) – [٢ – فلورو – ٤ – (٢ – أوكسو – ٥ – [١، ٢، ٣] ترايازول – ١ – يل ميثيل – أوكسازوليدين – ٣ – يل) – فينيل] بيريدين – ٢ – يل} – ٤، ٥ – داي هيدرو – أيزوكسازول – ٥ – يل) لحمض فوسفوريك (٠,٧٣٢ جم) في ميثانول (١٢ مل). وتم إلى ذلك إضافة محلول من HCl ٤ عياري في داي أوكسان (٧ مل) وتم السماح للمحلول الناتج ذى اللون الأصفر بالتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. وتمت إزالة المذيب في الفراغ للحصول على الرغوة الصفراء التي تم سحقها في ميثانول داي إيثيل إثير وترشيحها للحصول على مادة صلبة صفراء، حمض داي فوسفوريك (٠,٣٣ جم) كمركب وسيط. وتم بعد ذلك إذابة

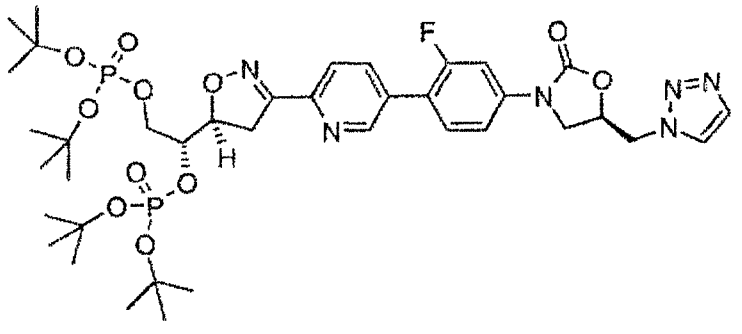
المركب الوسيط في ماء (٨ مل) ومحلول هيدروكسيد أمونيوم مائي مركز (٤ مل) ومجفف بالتجميد للحصول على مادة صلبة صفراء (٠,٣٦١ جم). وتم بعدئذ سحق المادة الصلبة في ميثانول وترشيحها للحصول على مسحوق أصفر فاتح (٠,٢٦٩ جم).

Mp: 175-180 °C (decomp.)

MS (APCI): 629.12 (MH^+) for $C_{22}H_{23}FN_6O_{11}P_2$

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 3.59 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 4.06 (m, 3H); 4.31 (m, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.11 (m 1H); 5.22 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.06 (m, 2H); 8.68 (s, 1H).

إستر داي – تيرت – بيوتيل – إستر إيثيل - (R١) – ٢ – (داي – تيرت – بيوتوكسي – فوسفوريل أوكسي) – (R٥) – ٢ – (٣ – {(S٥) - [٢ – فلورو – ٤ – (٢ – أوكسو – ٥ – [١، ٢، ٣] ترايازول – ١ – يل ميثيل – أوكسازوليدين – ٣ – يل) – فينيل] بيريدين – ٢ – يل} – ٤، ٥ – داي هيدرو – أيزوكسازول – ٥ – يل) لحمض فوسفوريك.



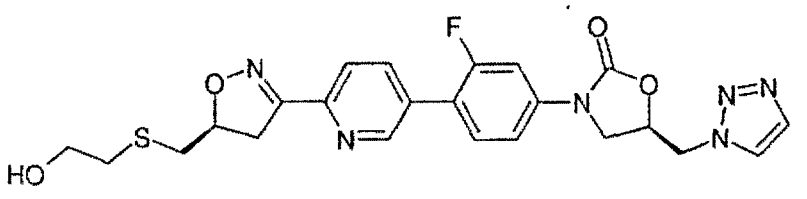
تم رفع (R٥) – ٣ – [٦ – {(S٥) – ٥ – [(R١) – ١، ٢ – داي هيدروكسي إيثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين – ٣ – يل) – ٣ – فلورو فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أو (مثال رقم ٥١، ٠,٢٨٢ جم، ٠,٦٠ ملي مول) في ٣,٥ مل N، N – داي ميثيل فورماميد وبعد التبريد حتى صفر درجة مئوية (حمام خارجي في ماء مثلج)، تمت إضافة داي – تيرت – بيوتيل داي إيثيل أميدو فوسفيت (١,١ مل، ٣,٧ ملي مول) عن طريق محقنة، متبوعاً بإضافة ١١ مل من محلول ٣% بالوزن من H – ترازول في أسيتونيتريل (٣,٧ ملي مول). وبعد التقليب عند صفر درجة مئوية لمدة ٨ دقائق، تمت إزالة حمام الماء المثلج وتم السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ساعتين. وتم بعد ذلك تبريد خليط التفاعل حتى – ٧٨ درجة مئوية (حمام خارجي لاسيتون في ثلج جاف) قبل إضافة حمض m- كلورو بربترويك (٠,٩٠٦ جم، ٣,٧ ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل عند – ٧٨ درجة مئوية لمدة ٤٠ دقيقة قبل التخميد بمحلول ثيو كبريتات صوديوم مائي. وتمت إزالة حمام الأسيتون في الثلج الجاف وتم السمح لخليط التفاعل بالتدفئة حتى درجة حرارة الغرفة. وتم تخفيف خليط التفاعل بأسيتات إيثيل وماء وتم فصل الطبقات. وتم استخلاص الطور المائي مرتين بأسيتات إيثيل وتم غسيل الطبقات العضوية المندمجة مرتين باستخدام بيكربونات صوديوم مائية مشبعة ومرة باستخدام محلول ملحي. وتم تجفيف الطبقات العضوية على كبريتات مغنيسيوم وترشيحها وتركيزها في الفراغ للحصول على زيت أصفر فاتح (٠,٩١٢ جم). وتمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف وميض على سيليكا جل باستخدام تدريج من ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان إلى ٧,٥% ميثانول في داي كلورو ميثان للحصول على ناتج العنوان (٠,٧٣٢ جم).

MS (APCI): 853.3 (MH^+) for $C_{38}H_{55}FN_6O_{11}P_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.23 (s, 9H); 1.25 (s, 9H); 1.29 (s, 18H); 3.44 (d, 1H); 3.48 (s, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.72 (d, 2H); 4.82 (m, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.94 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.69 (s, 1H).

مثال رقم (٦٠):

(R٥) – ٣ – {٣ – فلورو – ٤ - [٦ – (S٥)) – ٥ – {[(٢ – هيدروكسي إيثيل) ثيو] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) بيريدين – ٣ – يل] فينيل} – ٥ - (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [(S٥) – ٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيل) – ٥ - (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٠,٣ جم، ٠,٦٨ ملي مول) في DMF (٥ مل) مع التسخين، ثم السماح بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة تراي فينيل فوسفين (٠,٢٧ جم، ١,٠٣ ملي مول) وتتراكلوريد كربون (٠,٦ مل، ٦,٢١ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة. وتم تخفيف المحلول بأسيتات إيثيل وغسيله مرتين بماء ثم بكلوريد صوديوم مشبع

وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره. ولقد أدت التنقية بكروماتوجراف عمود (على سيليكاجل، ومن ١ إلى ١٠% ميثانول في داي كلورو ميثان إلى الحصول على (R٥) — ٣ — (٤ — {٦ — [(S٥) — ٥ — (كلورو ميثيل) — ٤، ٥ — داي هيدرو أيزوكسازول — ٣ — يل] بيريدين — ٣ — يل} — ٣ — فلورو فينيل) — ٥ - (H١- ١، ٢، ٣ — ترايازول —١ — يل ميثيل) —١، ٣ — أوكسازوليدين — ٢ — أون (٠,٣١ جم) وتم خلط هذه المادة من مع أكسيد تراى فينيل فوسفين وتم استخدامها في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

وتم دمج (R٥) — ٣ — (٤ — {٦ — [(S٥) — ٥ — (كلورو ميثيل) — ٤، ٥ — داي هيدرو أيزوكسازول — ٣ — يل] بيريدين — ٣ — يل} — ٣ — فلورو فينيل) — ٥ - (H١- ١، ٢، ٣ — ترايازول —١ — يل ميثيل) —١، ٣ — أوكسازوليدين — ٢ — أون (٣٠٠ مجم، > ٠,٦٦ ملي مول)، و٢ — مركابتو إيثانول (٠,١ مل، ١,٤٣ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٢٨٠ مجم، ٢,٠٣ ملي مول)، ويوديد تترا بيوتيل أمونيوم (١ — ٢ مجم مقدار تحفيزي) وDMF (٢ مل) وتسخينها حتى ٥٠ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة. وتمت إضافة جزء إضافي من ٢ — مركابتو إيثانول (٠,١ مل، ١,٤٣ ملي مول) وتم تسخين الخليط عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة أخرى. وتم تخفيف الخليط بأسيتونيتريل ثم ترشيحه وتبخيره. ولقد أدت التنقية بكروماتوجراف عمود (على سيليكاجل، ومن ٢ إلى ١٠% أسيتو نيتريل في أسيتات إيثيل) إلى الحصول على المادة الصلبة التي تمت معالجتها بالموجات الصوتية وسحقها باستخدام ٣ مل ١: ١ أسيتات إيثيل: إثير. وتم بتلك الطريقة الحصول على (R٥) — ٣ — {٣ — فلورو — ٤ - [٦ — ((S٥) — ٥ — {[(٢ — هيدروكسي إيثيل) ثيو] ميثيل} — ٤، ٥ — داي هيدرو أيزوكسازول — ٣ — يل) بيريدين

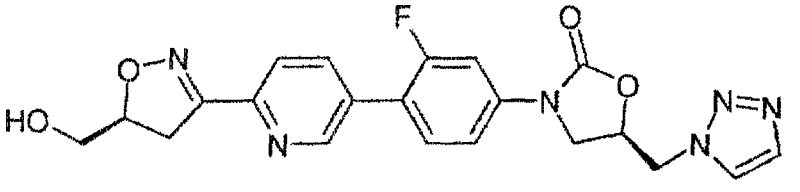
– ٣ – يل] فينيل} – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيـــل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (١٥٤ مجم): وكانت نقطة الإنصهار عند ١٦٢ درجة مئوية.

MS (electrospray): 499 (M+1) for $C_{23}H_{23}FN_6O_4S$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.66 (t, 2H); 2.79 – 2.89 (m, 2H); 3.31 (m, 3H); 3.55 (bt, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.79 (bt, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.96 (m, 1H); 5.19 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة لهذا المثال كالتالي:

(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – {٦ – [(S٥) – ٥ – (هيدروكسي ميثيـل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين – ٣ – يل} فينيـل) – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



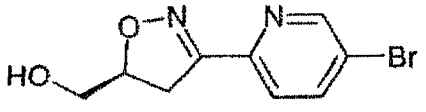
تم دمج وتعليق [(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيـدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (٠,٢٧٧ جم، ١,٠٨ ملي مـول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسـلبورولان – ٢ – يـل) فينيـل] – ٥ – (H١- ١، ٢، ٣ – ترايـازول –١ – يـل ميثيـل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (أنظر مثال رقم ١٣، ٠,٣٥ جم، ٠,٩ ملي مول)، وكربونات

بوتاسيوم (٠,٦٢٢ جم، ٤,٥ ملي مول)، وتتراكيس (تراى فينيل فوسفينو) بـــالاديوم (0) (٠,١ جم، ٠,٠٩ ملي مول) في DMF (٧ مل) وماء (١ مل). وتم تسخين الخليط عند ٧٥ درجة مئوية لمدة ساعتين ثم صبه في ماء بارد (٣٠ مل). وتم تجميع المواد الصلبة المتشـــكلة وشطفها بماء وغسيلها بداي كلورو ميثان (٢ × ١٠مل) وتم بعدئذ إذابة المواد الصلبـــة في تراي فلورو إيثانول دافئ (٢ مل) وتنقيته بعد ذلك بكروماتوجراف عمود، مـــع تصفيـــة باستخدام ٨% ميثانول في داي كلورو ميثان للحصول على مركب العنوان كمادة صلبـــة بيضاء (٠,١٩٣ جم).

MS (ESP): 439.22 (M+1) for $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.36 – 3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

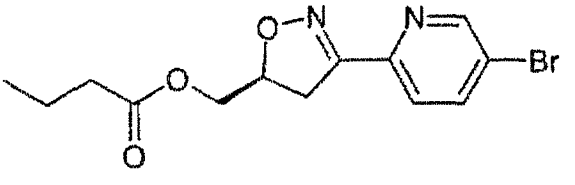
[(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكســـازول – ٥ – يل] ميثانول.



تمت إذابة [(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات (المركب الوسيط (١٠)، ١٦,٨٨ جم، ٠,٠٥١ مول) في ميثانول (١١٠ مل). وتمت إضافة هيدروكسيد صوديوم مائي ٥٠% (٣,٦ مـــل، ٠,٠٦٨ مول). وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. وتمت إضافـــة HCL ١ مولر (٧٥ مل)، متبوعاً بالتركيز في الفراغ حتى حجم إجمالي مقداره ١٠٠ مـــل

تقريباً. وتمت إضافة ماء (٥٠ مل تقريباً) وتم تجميع المادة المترسبة البيضاء وشطفها بماء. وتم استخلاص ناتج الترشيح مرتين بأسيتات إيثيل وتم تجميع الطبقات العضوية وتجفيفها على كبريتات صوديوم وتبخيرها. وتم تجميع بقية المادة الصلبة وشطفها باستخدام ١٠: ١ هكسان: أسيتات إيثيل، ثم دمجها مع المادة المترسبة الأولية قبل التجفيف في الفراغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء متبلورة، ١٢,٣ جم (٩٣%). ولقد أظهر تحليل HPLC كيرالي وجود أقل من ٠,٥% من الأيزومر (−). $[\alpha]_D$ = + ١٣٩ (c = ٠,٠١ جم/ مل في ميثانول).

(S٥) − ٣ − (٥ − برومو بيريدين − ٢ − يل) − ٤، ٥ − داي هيدرو أيزوكسازول − ٥ − يل] ميثيل بيوتيرات.

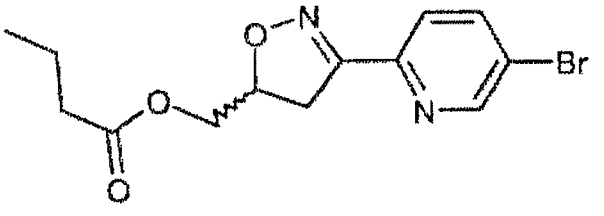


تم تحديد الأيزومر (+) كـ (S٥) بالاعتماد على مقارنة مع chem.lett. 1993 p.1847.

تمت إذابة [٣ − (٥ − برومو بيريدين − ٢ − يل) − ٤، ٥ − داي هيدرو أيزوكسازول − ٥ − يل] ميثيل بيوتيرات راسيمي (٨٠ جم، ٠,٢٤٤ مول) في أسيتون (٤ مل)، وتمت إضافة محلول فوسفات بوتاسيوم منظم ٠,١ مولر (بأس هيدروجيني حوالي ٧) (٤ لتر) مع تقليب شديد للحصول على محلول أصفر رائق. وتمت إضافة PS − ليباز (١,٤٥ جم، كتالوج سيجما رقم L-9156) وتم برفق تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٤٢ ساعة. وتم تقسيم المحلول إلى ٣ أحجام متساوية مقدارها حوالي ٢,٦ لتر وتم استخلاص

كل منها بداي كلورو ميثان (٢ × ١ لتر) وتم تجفيف الأطوار العضوية المتجمعة على كبريتات صوديوم وتبخيرها. وتم عزل (S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات غير المتفاعل عن طريق كروماتوجراف عمود وميض (٩: ١ هكسان: أسيتات إيثيل) كزيت أصفر رائق، ٣٦,٤ جم (٤٥,٥%).

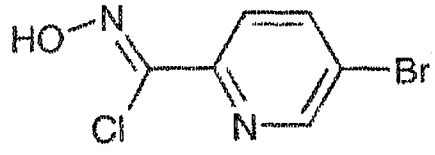
[٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات.



تمت إضافة ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد (٤٦ جم، ١٩٥,٧ ملي مول) إلى EtOAc (٢٠٠ مل) متبوعاً بإضافة أليل بيوتيرات (١٤٥ مل، ١٠٢٠,٤ ملي مول) وتم تبريد المحلول حتى صفر درجة مئوية. وتم بعد ذلك إضافة تراى إيثيل أمين (٣٠ مل، ٢١٥,٨ ملي مول) في EtOAc (١٠٠ مل) نقطة نقطة خلال ساعة. وتم بعدئذ السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ساعة عند صفر درجة مئوية ثم إضافة EtOAc (١ لتر) بعد ذلك. وتمت إزالة المادة المترسبة بالترشيح في الفراغ وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على الناتج (٦٥ جم).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m,1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد.



تمت إذابة ٥ – برومو بيريدين – ٢ – كربالدهيد أوكسيم (٤٩,٥ جم، ٢٤٦,٣ ملي مول) في DMF (١٥٠ مل) متبوعاً بإضافة N – كلورو سكسينميد (٣٩,٥ جم، ٢٩٥,٥ ملي مول). وتم بعد ذلك خروج فقاقيع غاز HCl في المحلول لمدة ٢٠ ثانية لبدء التفاعل الذي تم السماح له بعد ذلك بالتقليب لمدة ساعة. وتم غسيل عجينة المرشح بماء مقطر (٢ × ٥٠٠ مل) ثم تجفيفها طوال الليل في فرن خوائي عند درجة حرارة ٦٠ مئوية (– ٣٠ بوصة زئبق) للحصول على الناتج كمسحوق أبيض (٥٥ جم).

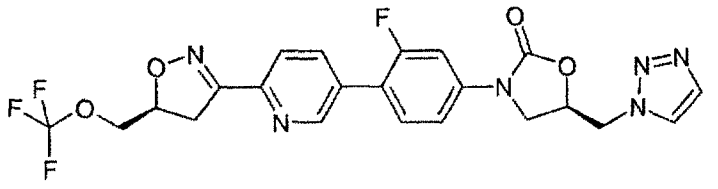
^{1}H-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

NOTE: *Lachrymator.*

ملاحظة: مسيل للدموع.

مثال رقم (٦١):

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [(S٥) – ٥ – [(ترای فلورو ميثوكسي) ميثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٣ – بيريدينيل] فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) –١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



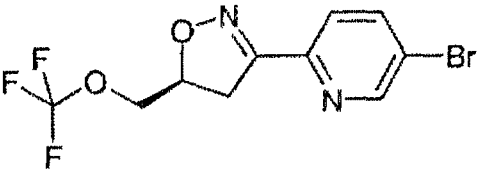
تمت إذابة / تعليق ٥ – برومو – ٢ – {(S٥) – ٥ – [تراى فلورو ميثوكسي) ميثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين (٥٢٠ مجم، ١,٦ ملي مول)، و (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ - يل) فينيل] – [(H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٦٢٠ مجم، ١,٦ ملي مول) وكربونات صوديوم (٦٧٨ مجم، ٦,٤ ملي مول) في N، N – داي ميثيل فورماميد / ماء (١٠ مل، ١٠: ١). وتم نزع الغاز والتنظيف بنتروجين وتمت إضافة تتراليس (تراى فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (١٨٠ مجم، ٠,١٦ ملي مول). وتم التسخين عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ٥ ساعات ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم تبخير المذيب. ولقد أدى الكروماتوجراف على سيليكاجل مع داي كلورو ميثان / DMF (بنسبة من ٣٠: ١ إلى ٢٠: ١) إلى الحصول على ناتج مقداره ٤٧٨ مجم (٥٩ %) كمادة صلبة عديمة اللون، وكانت نقطة الإنصهار عند ١٨٥ درجة مئوية.

MS (ESP): 507.44 (MH^+) for $C_{22}H_{18}F_4N_6O_4$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.26-3.37 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.21-4.36 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.07 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.02 (dd, 1H); 8.07 (m, 1H); 8.18 (brs, 1H); 8.83 (s, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثال رقم (٦١) كالتالي:

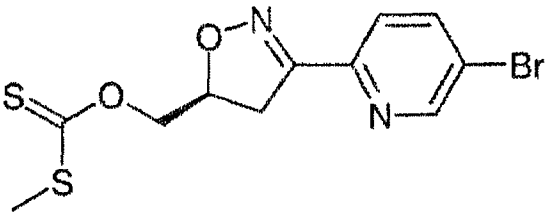
٥- برومو – ٢ – {(S٥) – ٥ – [تراى فلورو ميثوكسي) ميثيل] – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين.



تم تعليق ١، ٣ – داي برومو – ٥، ٥ – داي ميثيل هيداتوين (١,٦٥ جم، ٥,٧٧ ملي مول) في داي كلورو ميثان جاف (٦ مل) وتبريده إلى – ٧٨ درجة مئوية. وتمت إضافة HF/py (٦٥ – ٧٠%، ٤ مل)، متبوعاً بإضافة محلول من ٥ – [[(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل} S- ميثيل داي ثيو كربونات نقطة نقطة (٧٤٨ مجم، خام، حوالي ١,٩٤ ملي مول، مثلما تم الحصول عليه فيما بعد) في داي كلورو ميثان (٦ مل). وتم تدفئته حتى صفر درجة مئوية وتقليبه لمدة ٤٥ دقيقة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام داي كلورو ميثان وغسله بمحلول منظم يتكون من NaHCO ٠,٥ مولر وNa_2SO_3 ٠,٢٥ مولر (محلول منظم بأس هيدروجيني مضبط حتى ١٠ مع KOH) وتجفيفه على كبريتات صوديوم. ولقد أدى الكروماتوجراف على سيليكا جل مع هكسانات/ أسيتات إيثيل بنسبة ٦: ١ إلى الحصول على الناتج كمادة صلبة عديمة اللون، ٥٢٠ مجم (٨٢%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.25 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

٥ – [[(S٥) – ٣ – (٥ – برومـــو بـــيريدين – ٢ – يـــل) – ٤، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل} S- ميثيل داي ثيو كربونات

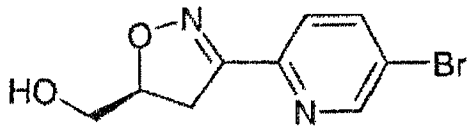


تمت إذابة ٥- برومو – ٢ – [(S٥)] – ٥ – هيدروكسي ميثيل – ٤، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين (٥٠٠ مجم، ١,٩٤ ملي مول) وnBu_4NHSO_4 (٦٦ مجم، ١٠% مول) في نظام ثنائي الطور يتكون من ثنائي كبرتيد كربون (٤ مل) وهيدروكســـيد صوديوم مائي ٥٠% (٤ مل). وتمت إضافة يوديد ميثيل (١٣٤ ميكرولـــتر، ٢,١٤ ملـــي مول) وتم تقليبه بشدة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تخفيفه بـــداي كلـــورو ميثان وماء، وتم غسيل الطور العضوي بماء وتجفيفه على كبريتات صوديوم. وتم الحصـــول على ميثيل داي ثيو كربونات خام مع محفز إنتقال الطور (٧٤٨ مجم، كم) وتم اســـتخدامه بدون تنقية إضافية للخطوة التالية.

MS (ESP): 347.25/ 349.25 (MH^+) for $C_{11}H_{11}BrN_2O_2S_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.46 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.67 (dd, 1H); 4.78 (dd, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

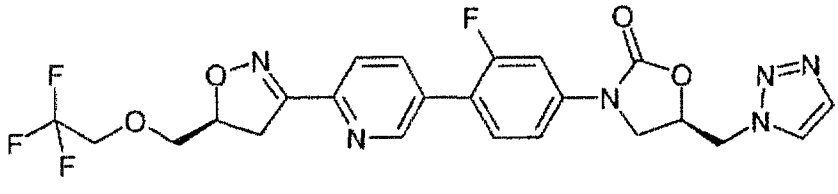
٥ – برومـــو –٢ - [(S٥)] – ٥ – هيدروكســـي ميثيـــل - ٤، ٥ – داي هيـــــدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين



أنظر تحضير المركب الوسيط (١١) من المركبات الوسيطة (٨) و(٩) و(١٠) في المثال رقم (٦٣) أدناه.

مثال رقم (٦٢):

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [(S٥) – ٥ – [(٢، ٢، ٢ – تراى فلورو إيثوكسي) ميثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٣ – بيريدينيل] فينينل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تفاعل ٥ – برومو – ٢ – {(S٥) – ٥ – [(٢، ٢، ٢ – تراى فلورو إيثوكسي) ميثيل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين (٢٣٠ مجم، ٠,٦٨ ملي مول)، و(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تراميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابوررولان – ٢ – يل) فينيل] – [(H١- ١، ٢، ٣ – ترايازول –١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (٢٦٣ مجم، ٠,٦٨ ملي مول)، وكربونات صوديوم (٢٨٧ مجم، ٢,٧ ملي مول) وتتراكيس (تراى فينيل فوسفين) بلاديوم (0) (٧٨ مجم، ٠,٠٦٨ ملي مول) مثلما تم وصف ذلك في المثال رقم (١). ولقد أدى

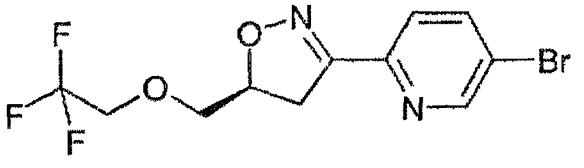
الكروماتوجراف على سيليكاجل مع داي كلوروميثان/ DMF (بنسبة ٣٠: ١) إلى الحصول على ناتج ١٨٠ مجم (٥١%) كمادة صلبة عديمة اللون، وكانت نقطة الانصهار عند ١٩٩ درجة مئوية.

MS (ESP): 521.47 (MH^+) for $C_{23}H_{20}F_4N_6O_4$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.26-3.37 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.70-3.84 (m, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 (dd, 2H); 4.29 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.18 (brs, 1H); 8.82 (brs, 1H).

وتم تحضير المركبات الوسيطة للمثال رقم (٦٢) كالتالي:

٥ – برومو – ٢ – {(S٥) - ٥ – [(٢، ٢، ٢ – تراى فلـــورو إيثوكســـي) ميثيـــل] – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل} بيريدين.

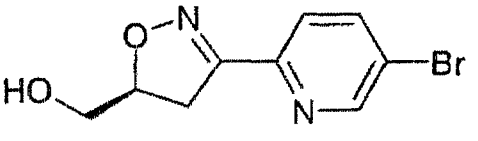


تمت إذابة ٥ – برومو –٢ - [(S٥) – ٥ – هيدروكسي ميثيل - ٤، ٥ – داي هيـــدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين (٥٠٠ مجم، ١,٩٤ ملـــي مـــول) و١، ١ – (أزو داي كربونيل) داي ببريدين (٩,٨١ مجم، ٣,٨٩ ملي مول) في بترين (١٠ مل)، وتمت إضافـــة تريس n – بيوتيل فوسفين (٩٦٠ ميكرولتر، ٩,٨٩ ملي مول) وتم التقليب لمدة ١٠ دقـائق عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة ٢، ٢، ٢ – تراى فلورو إيثانول (١,٤٢ مل، ١٩,٤ ملي مول). وتم التقليب لمدة ١٠ دقائق ثم التخفيف البترين (١٠ مل) والتقليب طوال الليل.

وتم تبخير المذيب تحت التفريغ وتم رفع البقية في تولوين (حوالي ٤٠ مل). وتم ترشيحها وتم وضع ناتج الترشيح على عمود سيليكاجل، مع تصفية باستخدام هكسانات/ أسيتون بنسبة ٥: ١. وتم إعادة الفصل الكروماتوجرافي للناتج الخام على سيليكاجل مع هكسانات/ أسيتات إيثيل بنسبة ٥: ١ للحصول على الناتج كمادة صلبة عديمة اللون عند التجفيف تحت تفريغ عال، ٢٣٠ مجم، ٣٥%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.20 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 3.70-3.81 (m, 2H); 4.12 (dd, 2H); 4.94 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

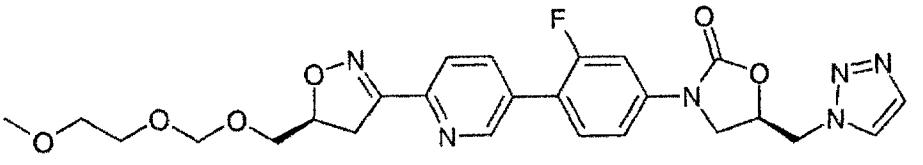
٥ – برومو –٢ - [(S٥) – ٥ – هيدروكسي ميثيل - ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل] بيريدين



أنظر تحضير المركب الوسيط (١١) من المركبات الوسيطة (٨) و(٩) و(١٠) في مثال رقم (٦٣) أدناه.

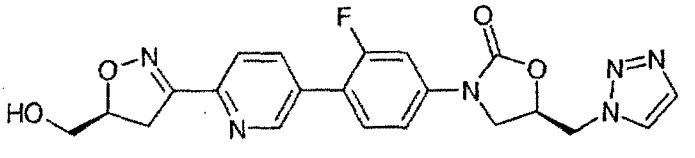
مثال رقم (٦٣):

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [(S٥) – ٥ – {[(٢ – ميثوكسي إيثوكسي] ميثيل} – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٣ – بيريدينيل] فينينل] – ٥ - (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تمت إذابة / تعليق (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [(S٥)) – ٥ – هيدروكسي ميثيل – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٣ – بيريدينيل] فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) أوكسازوليدين – ٢ – أون (٢٥٠ مجم، ٠,٥٧ ملي مول) في DMF جاف (٥ مل). وتمت إضافة داي أيزو بروبيل إيثيل أمين (٢٣٨ ميكرولتر، ١,٣٧ ملي مول)، متبوعاً بإضافة كلوريد ميثوكسي إيثوكسي ميثيل ("MEMCL"، ٧٨ ميكرولتر، ٠,٦٨ ملي مول) وتم التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تبخير المذيب تحت تفريغ. ولقد أدى الكروماتوجراف على سيليكا جل مع أسيتون/ هكسانات بنسبة ٣: ١ والترسيب من داي كلورو ميثان/ هكسانات إلى الحصول على الناتج كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة، ٢,٦١ مجم، ٨٧%.

(R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – [(S٥)) – ٥ – هيدروكسي ميثيل – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٣ – يل) – ٣ – بيريدينيل] فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) أوكسازوليدين – ٢ – أون



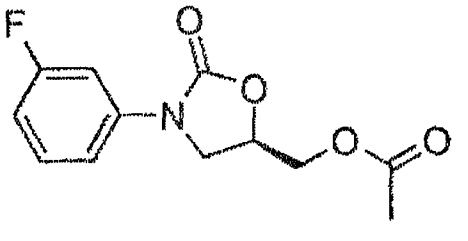
تم دمج وتعليق [(R٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول (المركب الوسيط ١١، ٠,٢٧٧ جم، ١,٠٨ ملي مول)،

و(R٥)) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤ – (٤، ٤، ٥، ٥ – تترا ميثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (المركب الوسيط ٧، ٠,٣٥ جم، ٠,٩ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٠,٦٢٢ جم، ٤,٥ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفينو) بالاديوم (0) (٠,١ جم، ٠,٠٩ ملي مول) في DMF (٧ مل) وماء (١ مل). وتم تسخين الخليط عند ٧٥ درجة مئوية لمدة ساعتين ثم صبه في ماء بارد (٣٠ مل). وتم تجميع المواد الصلبة المتشكلة وشطفها بالماء وغسيلها بداي كلورو ميثان (٢ × ١٠ مل) وتم بعد ذلك إذابة المواد الصلبة في ترای فلورو إيثانول دافئ (٢ مل)، والتنقية أيضاً بكروماتوجراف عمود، مع تصفية باستخدام ٨% ميثانول في داي كلورو ميثان للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠,١٩٣ جم).

MS (ESP): 439.22 (M+1) for $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

NMR(300Mz)(DMSO-d_6) δ: 3.36 – 3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

المركب الوسيط (١): إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – فينيل) – ٢ – أوكسو – أوكسازوليدين – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك.

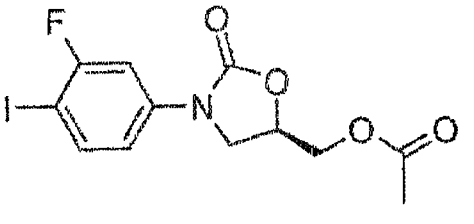


تم بالتقليب تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلـــورو فينيـــل) – ٥ – هيدروكســـي ميثيـــل أوكسازوليدين – ٢ – أون (٤٠ جم، ٠,١٨٩ مول، أنظر الطلب الدولي رقـــم WO 94-13649 الخاص بـــ Upjohn) في داي كلورو ميثان (٤٠٠ مل) تحت نيتروجين. وتمت إضافة تراى إيثيل أمين (٢١ جم، ٠,٢٠٨ مول) و٤ – داي ميثيل أمينو بيريدين (٠,٦ جم، ٤,٩ ملي مول) وتبع ذلك إضافة انهيدريد أسيتيك نقطة نقطة (٢٠,٣ جم، ٠,١٩٩ مول) خلال ٣٠ دقيقة وأستمر التقليب عند درجة الحرارة المحيطة لمـــدة ١٨ ســـاعة. وتمـــت إضافـــة بيكربونات صوديوم مائي مشبع (٢٥٠ مل)، وفصل الطور العضوي وغســـيله باســـتخدام ٢% ثنائي فوسفات صوديوم وتجفيفه (على كبريتات مغنيســـيوم) وترشـــيحه وتبخـــيره للحصول على الناتج المطلوب (٤٩,٦ جم) كزيت.

MS (ESP): 254 (MH^+) for $C_{12}H_{12}FNO_4$

NMR(300MHz) ($CDCl_3$) δ: 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H) ; 7.51 (d, 1H).

المركب الوسيط (٢): إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو – فينيـــل) – ٢ – أوكسو – أوكسازوليدين – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك.

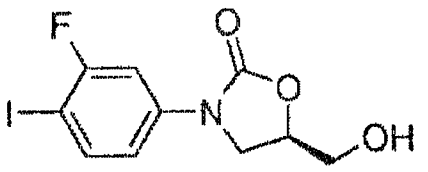


تمت إذابة إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – فينيل) – ٢ – أوكسو – أوكسـلزوليدين – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك (المركب الوسيط (١)، ١٥,٢ جم، ٦٠ ملي مول) في خليط من كلوروفورم (١٠٠ مل) وأسيتونيتريل (١٠٠ مل) تحت نيتروجين، وتمت إضافة تـــراى فلورو أسيتات فضة (١٦,٩٦ جم، ٧٧ ملي مول). وتمت إضافة يود (١٨,٠٧ جـــم، ٧١ ملي مول) على أجزاء خلال ٣٠ دقيقة لتقليب المحلول بشدة وأستمر التقليب عند درجـــة الحرارة المحيطة لمدة ١٨ ساعة. وحيث لم يتم إكتمال التفاعل، فقد تم إضافة جزء آخر مـــن تراى فلورو أسيتات فضة (٢,٦٤ جم، ١٢ ملي مول) وأستمر التقليب لمدة ١٨ ســـاعة. وبعد الترشيح، تمت إضافة الخليط إلى محلول ثيوكبريتات صوديوم (٣%، ٢٠٠ مـل) وداي كلورو ميثان (٢٠٠ مل) وفصل الطور العضوي وغسيله باستخدام ثيوكبريتات صوديـــوم (٢٠٠ مل) ثم بيكربونات صوديوم مائية مشبعة (٢٠٠ مل) ثم محلول ملحي (٢٠٠ مـــل). وتجفيفه (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحه وتبخيره. وتم تعليق الناتج الخام في أيزوهكسان (١٠٠ مل) وإضافة داي إيثيل إثير كافٍ لإذابة الشوائب البنية أثناء التقليب لمـــدة ســـاعة. ولقد أعطى الترشيح الناتج المطلوب (٢٤,٣ جم) كمادة صلبة صفراء شاحبة.

MS (ESP): 380 (MH^+) for $C_{12}H_{11}FINO_4$

NMR(300MHz) (DMSO-d_6) δ: 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H) ; 7.84 (t, 1H).

المركـــب الوســـيط (٣): (R٥) – ٣ – (٣ – فلـــورو – ٤ – يـــودو فينيـــل) – ٥ – هيدروكسي ميثيل أوكسازوليدين – ٢ – أون .

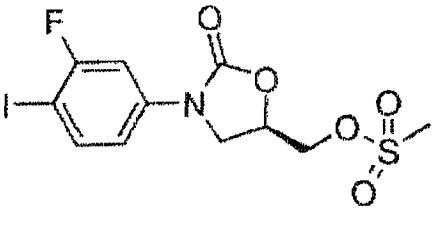


تمت معالجة إستر (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو – فينيل) – ٢ – أوكسو – أوكسازوليدين – ٥ – يل ميثيل لحمض أسيتيك (المركب الوسيط (٢)، ٢,٣٠ جم، ٧٩ ملي مول) باستخدام كربونات بوتاسيوم (٢٤٠ مل) عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٢٥ دقيقة ثم معادلته في الحال بإضافة حمض أسيتيك (١٠ مل) وماء (٥٠٠ مل). وتم ترشيح المادة المترسبة وغسيلها بماء وإذابتها في داي كلورو ميثان (١,٢ لتر)، وغسيل المحلول باستخدام بيكربونات صوديوم مشبعة وتجفيفه (على كبريتات مغنيسيوم). ولقد أدى الترشيح والتبخير إلى الحصول على الناتج المطلوب (٢٣ جم).

MS (ESP): 338 (MH^+) for $C_{10}H_9FINO_3$

NMR (300MHz)(DMSO-d_6) δ: 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

المركب الوسيط (٤): [(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٢ – أوكسو – ٣، ١ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل ميثان سلفونات.

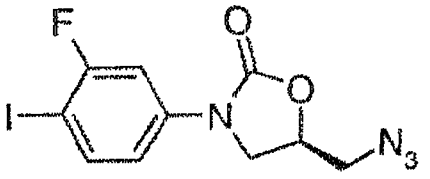


تم تقليب (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٥ – (هيدروكسي ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (المركب الوسيط (٣)، ٢٥,٠ جم، ٧٤,٢ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٢٥٠ مل) عند صفر درجة مئوية. وتمت إضافة ترای إيثيل أمين (١٠,٥ جم، ١٠٤ ملي مول) متبوعاً بكلوريد ميثان سلفونيل (١١,٢ جم، ٨٩,٠ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل وتدفئته ببطء حتى درجة حرارة الغرفة وتم تخفيف المحلول الأصفر باستخدام بيكربونات صوديوم وتم استخلاص المركب باستخدام داي كلورو ميثان (٣ × ٢٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية (على كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة صفراء فاتحة (٣٠,٠ جم).

MS (ESP): 416 (MH^+) for $C_{11}H_{11}FINO_5S$

^{1}H-NMR(300MHz) (DMSO-d_6): 3.24 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.43-4.52 (m, 2H); 4.99-5.03 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

المركب الوسيط (٥): [(R٥) – ٥ – (أزيدو ميثيل) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤- يودو فينيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



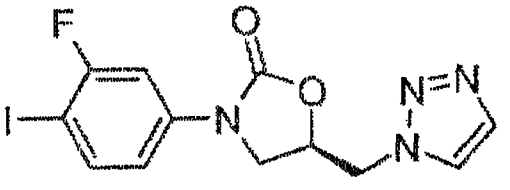
تمت إذابة [(R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤ – يودو فينيل) – ٢ – أوكسو – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٥ – يل] ميثيل ميثان سلفونات (المركب الوسيط (٤)، ٦,١٤ جم، ١٤,٧ ملي مول) في N، N – داي ميثيل فورماميد (٥٠ مل). وتمت إضافة أيزيد صوديوم

(١,٩٢ جم، ٢٩,٦ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حـــرارة ٧٢ مئويـــة طوال الليل. وتم صب الخليط الأصفر في بيكربونات صوديوم نصف مشبعة واســـتخلاصه باستخدام أسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية ثلاثة مرات بالمـــاء وتجفيفـــها (علـــى كبريتات مغنيسيوم) وترشيحها وتركيزها للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صفراء (٤,٧٢ جم).

MS (ESP): 363 (MH^+) for $C_{10}H_8FIN_4O_2$

^{1}H-NMR(300MHz) (DMSO-d_6): 3.72-3.82 (m, 3H); 4.14 (t, 1H); 4.89-4.94 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

المركب الوسيط (٦): (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤- يودو فينيـل) – ٥ – (H١ - ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون.

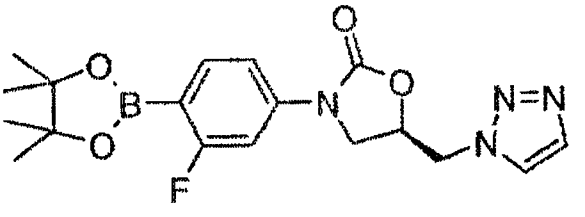


تم تقليب [(R٥) – ٥ – (أزيدو ميثيل) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤- يودو فينيـل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون (المركب الوسيط (٥)، ٣٠,٣ جم، ٧٢,٩ ملي مـــول) في ١، ٤ – داي أوكسان. وتمت إضافة باي سيكلو [٢، ٢، ١] هيبتان – ٢، ٥ – دايـــين (٤٠,٣ جم، ٤٣٧ ملي مول) وتسخين خليط التفاعل عند ١٠٠ درجة مئوية طوال الليـل. وتم ترشيح الخليط البني الناتج وتم الحصول على الناتج المطلوب كمادة صلبة بنيـــة فاتحـــة (١٤,٨ جم).

MS (ESP): 389 (MH^+) for $C_{12}H_{10}FIN_4O_2$

^{1}H-NMR(300Mz) (DMSO-d_6): 3.90 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.11-5.18 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.82 (t, 1H); 8.17 (s, 1H).

المركب الوسيط (٧): (R٥) – ٣ – [٣ – فلورو – ٤- (٤، ٤، ٥، ٥ – تترامثيل – ١، ٣، ٢ – داي أوكسابوبورولان – ٢ – يل) فينيل] – ٥ – (H١ – ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ – أوكسازوليدين – ٢ – أون.



تم تعليق (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤- يـــودو فينيـــل) – ٥ – (H١ - ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون (المركـــب الوســيط (٦)، ٢ جم، ٥,١٥ ملي مول)، وبيس (بيناكولاتو) داي بورون، ٢,٦٢ جم (١٠,٣ ملي مول)، وأسيتات بوتاسيوم، ٢,٥ جم (٢٥,٥ ملي مول)، ومعقـــد ١، ١َ- [بيـــس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلورو بالاديوم (II) داي كلـــورو ميثـــان، و٠,٣٨ جـــم (٠,٥٢ ملي مول) في DMSO، ١٥ مل. وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة ٨٠ مئويـــة لمدة ٤٠ دقيقة للحصول على محلول أسود رائق. وتم بعد ذلك إضافة أسيتات إيثيـــل (١٥٠ مل) وتم ترشيح الخليط من خلال سليت وغسيله باستخدام NaCl مشبع (٢ × ١٠٠ مـــل) وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره. وتمت تنقية البقية الغامقة بالكروماتوجراف (علـــى سيليكاجل،ومن ٤٠ إلى ١٠٠% أسيتات إيثيل في هكسان، وتبع ذلـــك مـــن ١ إلى ٥%

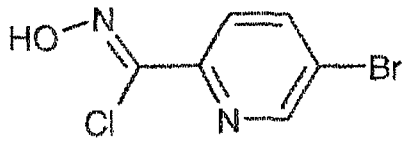
أسيتونيتريل في أسيتات إيثيل) للحصول على الناتج كمادة صلبة سوداء مصفـــرة متبلـــرة، ١,٩٧ جم (٩٨%). (ملاحظة – أدت تصفية الشوائب الملونة بشكل كبير في بداية النطاق الناتج إلى التصفية الممتدة المطلوبة للحصول على الناتج).

NMR(300Mz) (DMSO-d_6) δ: 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H).

وبشكل بديل:

تمت إذابة (R٥) – ٣ – (٣ – فلورو – ٤- يودو فينيـــل) – ٥ – (H١ - ١، ٢، ٣ – ترايازول – ١ – يل ميثيل) – ١، ٣ - أوكسازوليدين – ٢ – أون (المركـــب الوســـيط (٦)، ٥ جم، ١٢,٩ ملي مول)، وبيناكول بوران، ٢,٩ مل (٢٠ ملي مول)، وترای إيثيـــل أمين، ٥,٤ مل (٣٩ ملي مول)، وترنس – داي كلورو بيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (II)، ٠,٩٢ جم (١,٣ ملي مول) في داي أوكسان، ٧٠ مل. وتم تسخين الخليـــط عنـــد درجة حرارة ١٠٠ مئوية لمدة ٩٠ دقيقة للحصول على محلول أسود، تم تركيزه وإذابتـــه في أسيتات إيثيل وغسيله بمحلول ملحي وتجفيفه على كبريتات صوديوم وتبخيره. وتمت تنقيـــة البقية بالكروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن صفر إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان مع ١% ترای إيثيل أمين) للحصول على الناتج كمادة صلبة بنية فاتحة، ٣,١ جم.

المركب الوسيط (٨): ٥ – برومو – N – هيدروكسي بيريدين – ٢ – كربوكسيميدويل كلوريد.



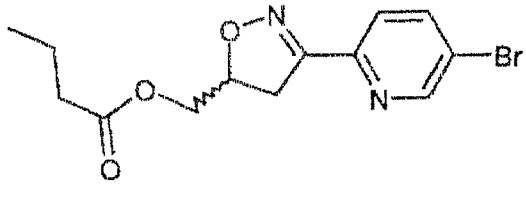
تمت إذابة ٥ – برومو بيريدين – ٢ – كربالدهيد أوكسيم (٤٩,٥جم، ٢٤٦,٣ ملي مول) في DMF (١٥٠ مل) متبوعة بإضافة N – كلورو سكسينميد (٣٩,٥ جم، ٢٩٥,٥ ملي مول). وتم بعد ذلك خروج فقاقيع غاز HCl في المحلول لمدة ٢٠ ثانية لبدء التفاعل والذي تم السماح له بعدئذ بالتقليب لمدة ساعة. وتم صب خليط التفاعل في ماء مقطر (١ لتر) وتم تجميع المادة المترسيبة بترشيح تفريغي. وتم غسيل عجينة المرشح بماء مقطر (٢ × ٥٠٠ مل) ثم تجفيفها طوال الليل في فرن خوائي عند درجة حرارة ٦٠ مئوية (- ٣٠ بوصة زئبق) للحصول على الناتج كمسحوق أبيض (٥٥ جم).

^{1}H-NMR(300Mz)($CDCl_3$) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

NOTE: *Lachrymator.*

ملاحظة: مسيل للدموع.

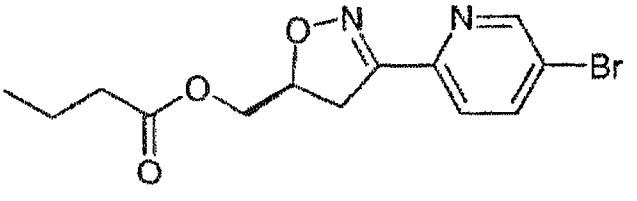
المركب الوسيط (٩): [٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات.



تمت إضافة ٥ — برومو - N — هيدروكسي بيريدين — ٢ — كربوكسيميدويل كلوريد (المركب الوسيط (٨)، ٤٦ جم، ١٩٥,٧ ملي مول) إلى EtOAc (٢٠٠ مل) متبوعاً بإضافة أليل بيوتيرات (١٤٥ مل، ١٠٢٠,٤ ملي مول) وتم تبريد المحلول حتى صفر درجة مئوية. وتم بعد ذلك إضافة تراى إيثيل أمين (٣٠ مل، ٢١٥,٨ ملي مول) في EtOAc (١٠٠ مل) نقطة نقطة خلال ساعة. وتم بعدئذ السماح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ساعة عند صفر درجة مئوية ثم تمت إضافة EtOAc (١ لتر). وتمت إزالة المادة المترسبة بترشيح تفريغي وتم تركيز ناتج الترشيح في الفراغ للحصول على الناتج (٦٥ جم).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m,1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

المركب الوسيط (١٠): (S٥) — ٣ — (٥ — برومو بيريدين — ٢ — يل) — ٤، ٥- داي هيدروأيزوكسازول — ٥ — يل] ميثيل بيوتيرات.

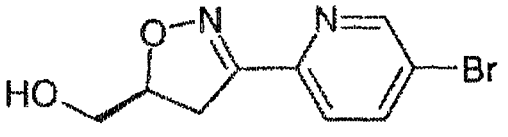


تم تحديد الأيزومر (+) كـ (S٥) بالاعتماد على مقارنة في Chem. Lett. 1993 p.1847.

تمت إذابة [٣ — (٥ — برومو بيريدين — ٢ — يل) — ٤، ٥ — داي هيدرو أيزوكسازول — ٥ — يل] ميثيل بيوتيرات راسيمي (المركب الوسيط (٩)، ٨٠ جم، ٠,٢٤٤ مول) في أسيتون (٤ مل)، وتمت إضافة محلول فوسفات بوتاسيوم منظم ٠,١ مولر (بأس هيدروجيني

حوالي ٧) (٤ لتر) مع تقليب شديد للحصول على محلول أصفر رائق. وتمت إضافة PS – ليباز (١,٤٥ جم، كتالوج سيجما رقم L-9156) وتم برفق تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٤٢ ساعة. وتم تقسيم المحلول إلى ٣ أحجام متساوية مقدارها حوالي ٢,٦ لتر وتم استخلاص كل منها بداي كلورو ميثان (٢ × ١ لتر) وتم تجفيف الأطوار العضوية المتجمعة على كبريتات صوديوم وتبخيرها. وتم عزل (S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات غير المتفاعل عن طريق كروماتوجراف عمود وميض (٩: ١ هكسان: أسيتات إيثيل) كزيت أصفر رائق، ٣٦,٤ جم (٤٥,٥%).

المركب الوسيط (١١): [(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) –٤، ٥ – داي هيدروأيزوكسازول – ٥ – يل] ميثانول.

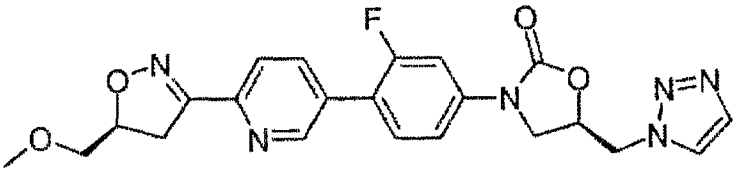


تمت إذابة [(S٥) – ٣ – (٥ – برومو بيريدين – ٢ – يل) – ٤، ٥ – داي هيدرو أيزوكسازول – ٥ – يل] ميثيل بيوتيرات (المركب الوسيط (١٠)، ١٦,٨٨ جم، ٠,٠٥١ مول) في ميثانول (١١٠ مل). وتمت إضافة هيدروكسيد صوديوم مائي ٥٠% (٣,٦ مل، ٠,٠٦٨ مول). وتم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. وتمت إضافة HCL ١ مولر (٧٥ مل)، متبوعاً بالتركيز في الفراغ حتى حجم إجمالي مقداره ١٠٠ مل تقريباً. وتمت إضافة ماء (٥٠ مل تقريباً) وتم تجميع المادة المترسبة البيضاء وشطفها بماء. وتم استخلاص ناتج الترشيح مرتين بأسيتات إيثيل وتم تجميع الطبقات العضوية وتجفيفها على

كبريتات صوديوم وتبخيرها. وتم تجميع بقية المادة الصلبة وشطفها باستخدام ١٠: ١ هكسان: أسيتات إيثيل، ثم دمجها مع المادة المترسبة الأولية قبل التجفيف في الفراغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء متبلورة، ١٢,٣ جم (٩٣%). ولقد أظهر تحليل HPLC كيرالي وجود أقل من ٠,٥% من الأيزومر (-). $[\alpha]_D$ = + ١٣٩ (c = ٠,٠١ جم/ مل في ميثانول).

مثال رقم (٦٤):

(R٥) - ٣ - (٣ - فلورو - ٤ - {٦ - [(S٥) - ٥ - (ميثوكسي ميثيل) - ٤، ٥ - داي هيدرو أيزوكسازول - ٣ - يل] بيريدين - ٣ - يل} فينيل) - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل ميثيل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون.



تمت إذابة (R٥) - ٣ - (٣ - فلورو - ٤ - {٦ - [(S٥) - ٥ - (هيدروكسي ميثيل) - ٤، ٥ - داي هيدرو أيزوكسازول - ٣ - يل] بيريدين - ٣ - يل} فينيل) - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل ميثيل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون (أنظر مثال رقم (٦٣)، ٠,٢٠ جم، ٠,٤٦ ملي مول) في DMF (٣ مل) مع التدفئة ثم التبريد حتى درجة حرارة صفر مئوية. وتمت إضافة يوديد ميثيل (٠,٣ مل، ٤,٨ ملي مول) ثم هيدريد صوديوم (بتشتت ٦٠% في زيت معدني، ٤٠ مجم، ١,٠ ملي مول) وتم تقليب المعلق والسماح له بالتدفئة ببطء حتى درجة حرارة الغرفة خلال ساعتين، ثم التقليب لمدة ٥

ساعات أخرى. وتم بعناية تخفيف الخليط بماء واستخلاصه بأسيتات إيثيل. وتم غسيل الطبقة العضوية بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفها على كبريتات صوديوم وتبخيرها وتنقيتها عن طريق كروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن ٠,٥ إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان). ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات وسحق للمادة الصلبة الناتجة بداي إيثيل إيثر: داي كلورو ميثان: ميثانول (بنسبة بحوالي ٥: ٥: ١) إلى الحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيج (١٠٠ مجم، بناتج ٤٨%) وكانت نقطة الإنصهار عند ١٦١ درجة مئوية.

MS (electrospray): 453 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.25 (dd, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.91 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

تحضير بديل للمثال رقم (٦٤):

تمت إذابة [(S٥) - ٣ - (٥ - برومو بيريدين - ٢ - يل) - ٤، ٥ - داي هيدروأيزوكسازول - ٥ - يل] ميثانول (المركب الوسيط (١١) للمثال رقم (٦٣)، ٢,١ جم، ٨,١٧ ملي مول) في THF (٢٠ مل) ثم التبريد حتى صفر درجة مئوية. وتمت إضافة يوديد ميثيل (١,٥ مل، ٢٤ ملي مول) ثم هيدريد صوديوم (مشتت ٦٠% في زيت معدني، ٠,٥٦ جم، ١٤ ملي مول) وتم تقليب المعلق والسماح له بالتدفئة ببطء حتى درجة حرارة الغرفة خلال ١٨ ساعة. وتم بعناية تخفيف الخليط بماء و١ مولر HCl واستخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسيل الطبقة العضوية بكلوريد صوديوم مشبع، وتجفيفها على كبريتات صوديوم وتبخيرها وتنقيتها عن طريق كروماتوجراف (على سيليكاجل، ومن ١ إلى ٢٠% أسيتات إيثيل في هكسانات). ولقد أدى تبخير الناتج الذي يحتوي على قطفات

والتجفيف في الفراغ إلى الحصول على [(S٥) - ٣ - (٥ - برومو بيريدين - ٢ - يل) - ٤، ٥ - داي هيدروأيزوكسازول - ٥ - يل] ميثانول كمادة صلبة بيضاء شمعية (١,٨٣ جم).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.18 (dd, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.42 – 3.52 (m, 3H); 4.89 (m, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.11 (dd, 1H); 8.77 (d, 1H).

وتم دمج [(S٥) - ٣ - (٥ - برومو بيريدين - ٢ - يل) - ٤، ٥ - داي هيدروأيزوكسازول - ٥ - يل] ميثانول (١,٨ جم، ٦,٦٤ ملي مول)، و(R٥) - ٣ - [٣ - فلورو - ٤ - (٤، ٤، ٥، ٥ - تترا ميثيل - ١، ٣، ٢ - داي أوكسابورولان - ٢ - يل) فينيل] - ٥ - (H١ - ١، ٢، ٣ - ترايازول - ١ - يل ميثيل) - ١، ٣ - أوكسازوليدين - ٢ - أون (المركب الوسيط (٧) للمثال رقم (٦٣)، ٢,٧١ جم، ٦,٩٧ ملي مول)، وكربونات بوتاسيوم (٢,٩ جم، ٢١ ملي مول)، وتتراكيس (ترای فينيل فوسفين) بالاديوم (0) (٠,٥ جم، ٠,٤٣ ملي مول) في DMF (٢٥ مل) وماء مقطر (٤ مل) ثم التسخين حتى درجة حرارة ٨٠ مئوية لمدة ساعة. وتم صب خليط التفاعل في ماء وتم جمع المادة المترسبة وشطفها بماء ثم إثير، وكانت نسبة الإثير إلى الميثانول = ١:١. وتمت إذابة المعجون الناتج في أقل مقدار من ٢، ٢، ٢ - ترای فلورو إيثانول وترشيحه من خلال حشوة سيليكاجل (٥٠ جم)، مع الشطف باستخدام ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان. وتم تبخير المحلول وتنقيته أيضاً بكروماتوجراف عمود، مع ٠,٥ - ٥% ميثانول/داي كلورو ميثان للحصول على البقية الخام التي تمت إذابتها في داي كلورو ميثان (١٥ مل) ثم ترسيبها بأسيتات إيثيل (١٠٠ مل). وتمت تدفئة المعلق ومعالجته بالموجات الصوتية ثم جمع المادة الصلبة الناتجة وشطفها بأسيتات إيثيل وداي إيثيل إثير وتجفيفها في الفراغ عند درجة

المادة الصلبة الناتجة وشطفها بأسيتات إيثيل وداي إيثيل إثير وتجفيفها في الفراغ عند درجة حرارة ٧٠ مئوية للحصول على [(S٥) - ٣ - (٥ - برومو بيريدين - ٢ - يل) - ٤، ٥ - داي هيدروأيزوكسازول - ٥ - يل] ميثانول كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة، وكانت نقطة الإنصهار عند ١٧٢ درجة مئوية.

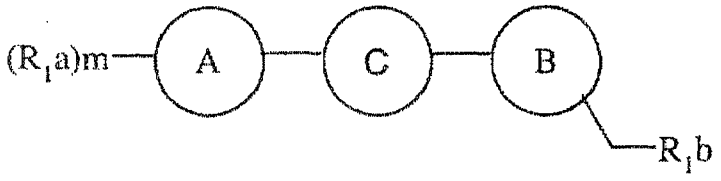
٥ MS (electrospray): 453 (MH^+) for $C_{22}H_{21}FN_6O_4$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.25 (dd, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.91 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

عناصر الحماية

١ ١ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلـــــل

٢ بالماء في الكائن الحي،

٣ 

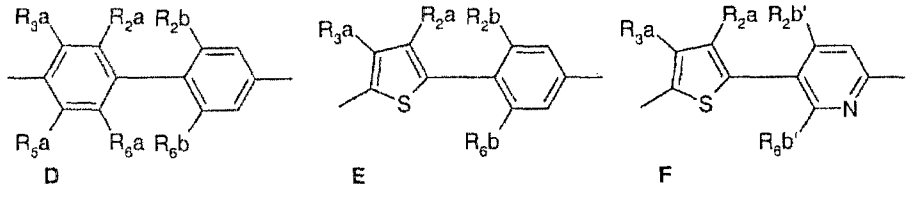
(I)

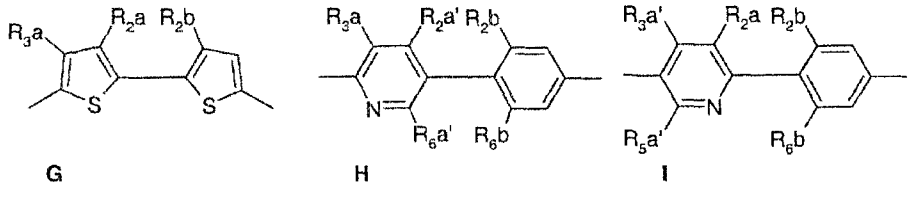
٤ حيث C في الصيغة (I) تكون مجموعة باي أريل "C'-C

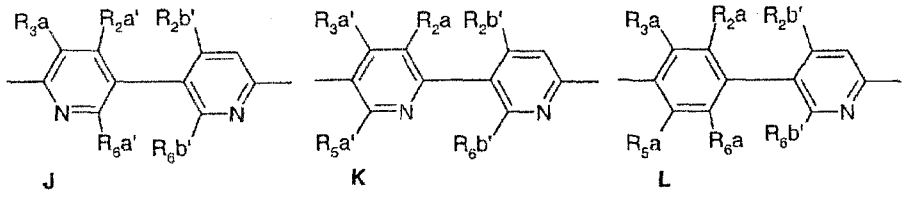
٥

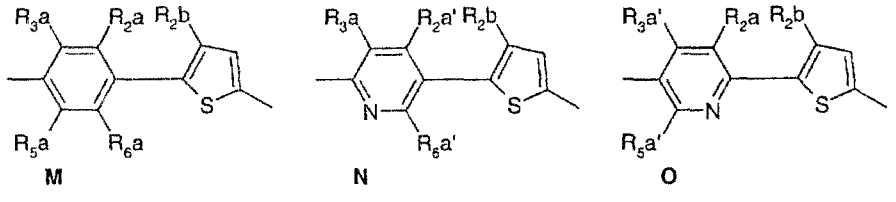
٦ حيث C' و"C يكونان كل على حدة حلقات أريل أو أريل غير متجانس بحيـث

٧ يتم تمثيل المجموعة C بأي واحدة من المجموعات من D إلى O أدناه:

٨ 

٩ 

١٠ 

١١ 

١٢ حيث يتم توصيل المجموعات من D إلى O مع الحلقات A وB في الاتجـــاه [(-A

١٣ (C') و(C"-B)] المبين:

١٤ حيث يتم اختيار A وB كل على حدة من:

i) ii)

١٥

١٦ حيث يتم ربط A مثلما هو مبين في الصيغة (I) عن طريق الموضع – ٣ مع
١٧ الحلقة C' للمجموعة C ويوجد بها استبدال بشكل مستقل في الموضعين ٤ و٥
١٨ مثلما هو مبين في الصيغة (I) بواسطة واحدة أو أكثر من المستبدلات $(R_1a)m$–
١٩ ؛ وحيث يتم ربط B مثلما هو مبين في الصيغة (I) عن طريق الموضع – ٣ مع
٢٠ الحلقة "C للمجموعة C ويوجد بها استبدال بشكل مستقل في الموضع – ٥ مثلما
٢١ هو مبين في الصيغة (I) بواسطة المستبدل $-CH_2-R_1b$؛

٢٢ R_2b وR_6b يتم اختيارهما كل على حدة من H وF وCl وOMe وMe وEt وCF_3؛

٢٣ R_2b' وR_6b' يتم اختيارهما كل على حدة من H وOMe وMe وEt وCF_3؛

٢٤ R_2a وR_6a يتم اختيارهما كل على حدة من H وBr وF وCl وOMe وSMe
٢٥ وMe وEt وCF_3؛

٢٦ R_2a' وR_6a' يتم اختيارهما كل على حدة من H وOMe وSMe وMe وEt وCF_3؛

٢٧ R_3a وR_5a يتم اختيارهما كل على حدة من H و(C_{1-4}) ألكيل وBr وF وCL
٢٨ وOH و(C_{1-4}) ألكوكسي و$S(O)_n$ – (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = صفر أو ١ أو ٢)
٢٩ وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل أمينو ونيترو وسيانو وCHO – وCO – (C_{1-4})
٣٠ ألكيل و$CONH_2$– و$CONH$– (C_{1-4}) ألكيل؛

٣١ R_3a' وR_5a' يتم اختيارهما كل على حدة من H و(C_{1-4}) ألكيل وOH
٣٢ و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل أمينو
٣٣ ونيترو وسيانو وCHO – وCO – (C_{1-4}) ألكيل و$CONH_2$– و$CONH$– (C_{1-4})
٣٤ ألكيل؛

حيث يتم أخذ واحدة من R_{3a} أو R_{5a} أو $R_{3a'}$ أو $R_{5a'}$ مع المستبدل R_{1a} عند الموضع – ٤ للحلقة A ويمكن للحلقتين A و'C تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يمكن وجود استبدال اختياري في أي مجموعة (C_{1-4}) ألكيل بواسطة F وOH و(C_{1-4}) ألكوكسي و$S(O)_n$ – (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = صفر أو ١ أو ٢) أو سيانو؛

حيث أنه عندما تكون الحلقة 'C عبارة عن حلقة بيريدين (أي، عندما تكون المجموعة C عبارة عن مجموعة H أو I أو J أو K أو N أو O)، فإنه يمكن أن يتم بشكل اختياري أكسدة نيتروجين الحلقة إلى N – أكسيد؛

R_{1a} يتم اختيارها على حدة من R_{1a1} إلى R_{1a5} أدناه:

R_{1a1}: تكون AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a وCY1 وCY2؛

R_{1a2}: تكون سيانو وكربوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و $-C(=W)NRvRw$ [حيث W تكون O أو S، وRv وRw وتكون كل على حدة H أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن لـ Rv وRw اللذين يتم أخذهما مع الأميد أو ثيو أميد نيتروجين اللذين يتم إرتباطهما بهما تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء مع ذرة غير متجانسة إضافية يتم إنتقاءها بشكل اختياري من N أو O أو $S(O)_n$ بدلا من ذرة الكربون للحلقة المتشكلة بتلك الطريقة، وحيث أنه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد في الحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بمجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل و (C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و$-COO-(C_{1-4})$ ألكيل و$S(O)_n$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = ١ أو ٢) و$-COOAR1$ و$CS-(C_{1-4})$ ألكيل و$C(=S)O-(C_{1-4})$ ألكيل، [حيث يمكن لأي مستبدل (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل ذاته أن يوجد فيه استبدال بواسطة سيانو أو هيدروكسي أو هالو، بشرط ألا يكون ذلك المستبدل على ذرة قريبة

لذرة نيتروجين حلقة البيرازين] وإثنيل و٢ - (C_{1-4}) ألكيل إثنيل و٢ — سيانو إثنيل و٢ — سيانو — ٢ (C_{1-4}) ألكيل) إثنيل و٢ — نيترو ٢ — ((C_{1-4}) ألكيل) إثنيل و٢ — ((C_{1-4}) ألكيل أمينو كربونيل) إثنيل و٢ — ((C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل) إثنيل و٢ — (AR1) إثنيل و٢ — (AR2) إثنيل و٢ — (AR2a) إثنيل؛

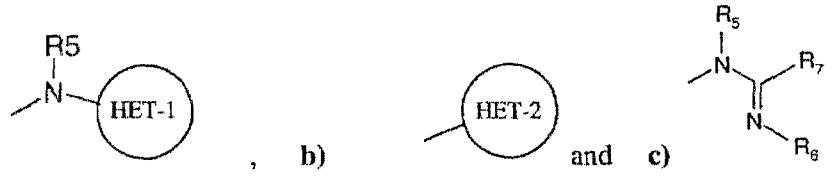
$R_{1a}3$: تكون (C_{1-10}) ألكيل {بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر (تشتمل على استبدال ثنائي مضاعف) يتم اختيارها كل على حدة من هيدروكسي و(C_{1-10}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل كربونيل وفوسفوريل [$-O-P(O)(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وفوسفيريل [$-O-P(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وأمينو و/أو بها استبدال اختياري بمجموعة واحدة يتم اختيارها من كربوكسي وفوسفونات [فوسفونو $-P(O)(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وفوسفينات [$-P(OH)_2$ ومشتقات (C_{1-4}) ألكوكسي أحادية وثنائية منها] وسيانو وهالو وترای فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-6}) ألكانويل أوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي وكربوكسي (C_{1-4}) ألكوكسي، وهالو (C_{1-4}) ألكوكسي،وداي هالو (C_{1-4}) ألكوكسي، وترای هالو (C_{1-4}) ألكوكسي، ومورفولينو — إيثوكسي، و(N' — ميثيل) ببرازينو — إيثوكسي، و٢ — أو ٣ — أو ٤ — بيريديل (C_{1-6}) ألكوكسي، وN- ميثيل (إيميدازو — ٢ أو ٣ — يل) (C_{1-4}) ألكوكسي، وإيميدازو — ١ — يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي ((C_{1-4}) ألكيل) أمينو و(C_{1-6}) ألكانويل أمينو — و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أمينو — وN - (C_{1-4}) ألكيل - N - (C_{1-6}) ألكانويل أمينو — و$-C(=W)NRvRw$ [حيث W تكون O أو S، وRv وRw وتكون كل

على حدة عبارة عن H أو (C_{1-4}) ألكيل وحيث يمكن لـ Rv وRw اللذين يتم أخذهما مع الأميد أو ثيوأميد نيتروجين اللذين يتم إرتباطهما بهما، تشكيل حلقة من ٥ إلى ٧ أعضاء مع ذرة غير متجانسة إضافية يتم اختيارها بشكل اختياري من N أو O أو $S(O)_n$ بدلا من ذرة الكربون للحلقة المتشكلة بتلك الطريفة، وحيث أنه عندما تكون الحلقة المذكورة عبارة عن حلقة ببرازين، فإنه يمكن أن يوجد في الحلقة استبدال اختياري على النيتروجين الإضافي بمجموعة يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و-COO- (C_{1-4}) ألكيل و$-S(O)_n-$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n = ١ أو ٢) وCOOAR1 و-CS- (C_{1-4}) ألكيل و$-C(=S)O-$ (C_{1-4}) ألكيل] و(=NORv) حيث Rv تكون مثلما سبق تحديدها في هذا الطلب من قبل، و(C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_pNH$ و (C_{1-4}) ألكيل $-S(O)_p-$ ((C_{1-4}) ألكيل N — وفلورو (C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_pNH$ وفلورو (C_{1-4}) ألكيل $S(O)_p$ ((C_{1-4}) ألكيل) - N و(C_{1-4}) ألكيل — $S(O)_q$ وCY1 وCY2 وAR1 وAR2 وAR3 وAR1-O و-AR2-O و-AR3-O و-AR1 $S(O)_q$ و$AR2-S(O)_q$ و$AR3-S(O)_q$ و-AR1-NH و-AR2-NH و-AR3-NH (p تكون ١ أو ٢ وq تكون صفر أو ١ أو ٢) وأيضا النسخ المعدلة AR2a وAR2b وAR3a وAR3b من AR2 وAR3 التي تحتوي على مجموعات، حيث يمكن أن يوجد استبدال في أي (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل موجودة في أي مستبدل على R_1a3 ذاتها بواسطة مجموعة أو مجموعتين يتم اختيارها من سيانو وهيدروكسي وهالو وأمينو و(C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو، بشرط ألا يكون ذلك المستبدل على كربون مجاور للذرة غير المتجانسة إذا وجدت؛

R_1a4: تكون $R^{14}C(O)O$ (C_{1-6}) ألكيل [حيث R^{14} تكون AR1 أو AR2 أو AR2a أو AR2b أو (C_{1-4}) ألكيل أمينو أوبتريل أوكسي - (C_{1-4}) ألكيل أو نافثيل ميثيل أو (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي-(C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي

١١٠ - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4})
١١١ ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و
١١٢ (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي و (C_{1-4})
١١٣ ألكوكسي - (C_{1-4}) ألكوكسي (C_{1-10}) ألكيل {به استبدال اختياري مثلما تم
١١٤ تحديد ذلك بالنسبة لـ (R_1a3)} وإيميدازو - ١ - يل (C_{1-6}) ألكوكسي (C_{1-4})
١١٥ ألكيل ومورفولينو - إيثوكسي (C_{1-4}) ألكيل و(N' - ميثيل) ببرازينو إيثوكسي
١١٦ (C_{1-4}) ألكيل و٢ - أو ٣ - أو ٤ - بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أوكسي
١١٧ (C_{1-4}) ألكيل و٢ - أو ٣ - أو ٤ - بيريديل (C_{1-6}) ألكيل أمينو
١١٨ (C_{1-4}) ألكيل و٢ - أو ٣ - أو ٤ - بيريديل (C_{1-6}) ألكيل سلفونيل
١١٩ (C_{1-4}) أو N - ميثيل (إيميدازو - ٢ أو ٣ - يل) (C_{1-4}) ألكيل أوكسي (C_{1-4})
١٢٠ ألكيل؛
١٢١ R_1a5: تكون F وCL وهيدروكسي ومركابتو و(C_{1-4}) ألكيل - S(O)p (P =
١٢٢ صفر أو ١ أو ٢) و$-OSO_2$- (C_{1-4}) ألكيل و$-NR_{12}R_{13}$- وO- (C_{1-4}) ألكانويل
١٢٣ و$-OR_1a3$-؛
١٢٤ m تكون صفر أو ١ أو ٢؛
١٢٥ حيث يمكن للمستبدلين R_1a عند كل من الموضع - ٤ أو الموضع - ٥ للحلقة
١٢٦ A، واللذين يتم أخذهما معا أن يشكلان حلقة سبيرو من ٥ إلى ٧ أعضاء؛
١٢٧ حيث يمكن للمستبدلين R_1a عند كل من الموضعين ٤ و٥ للحلقة A، واللذين
١٢٨ يتم أخذهما معا أن يشكلان حلقة مندمجة من ٥ إلى ٧ أعضاء؛
١٢٩ بشرط أنه إذا كانت (R_1a) عبارة عن مجموعة استبدال R_1a أحادية عند الموضع
١٣٠ - ٥ للحلقة A، فعندئذ R_1a لا تكون $-CH_2X$- حيث يتم اختيار X من
١٣١ R_1b؛
١٣٢ R_1b يتم اختيارها بشكل مستقل من هيدروكسي أو OSi- (ترای
١٣٣ (C_{1-6}) ألكيل) (حيث يتم اختيار المجموعات الثلاثة لـ (C_{1-6}) ألكيل كل على
١٣٤ حدة من كل مجموعات (C_{1-6}) ألكيل المتاحة

أو $-NR_5-C(=W)R_4$ أو $-OC(=O)R_4$.



حيث W تكون O أو S؛

بشرط أنه إذا كانت المجموعة C عبارة عن مجموعة H أو مجموعة I وإذا كان أحد المستبدلين R_{2b} وR_{6b} عبارة عن H والآخر عبارة عن F وإذا كانت كل المستبدلات R_{2a} وR_{6a} و$R_{2a'}$ و$R_{6a'}$ وR_{3a} وR_{5a} و$R_{3a'}$ و$R_{5a'}$ عبارة عن H عند كل تواجد، فإن R_{1b} عندئذ لا تكون $-NHC(=O)Me$؛

R_4 يتم اختيارها من هيدروجين أو أمينو أو (C_{1-8}) ألكيل أو (C_{2-6}) ألكيل (به استبدال بمجموعات استبدال ١ أو ٢ أو ٣ يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وكلورو وبرومو وفلورو وميثوكسي وميثيل ثيو وأزيدو وسيانو) وميثيل (به استبدال بمجموعات استبدال ١ أو ٢ أو ٣ يتم اختيارها بشكل مستقل من ميثيل وكلورو وبرومو وفلورو وميثوكسي وميثيل ثيو وهيدروكسي وبتريل أوكسي وإيثنيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل وأزيدو وسيانو) أو NHR_{12} أو $-N(R_{12})(R_{13})$ أو $-OR_{12}$ أو SR_{12}، أو (C_{2-4}) ألكنيل أو (C_{1-8}) ألكيل أريلي أو أحادي وثنائي وثلاثي وبر – هالو (C_{1-8}) ألكيل أو $(CH_2)_P$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل و$(CH_2)_P$ (C_{3-6}) سيكلو ألكنيل، حيث P تكون صفر أو ١ أو٢،

R^5 يتم اختيارها من هيدروجين و(C3-6) سيكلو ألكيل وفينيل أوكسي كربونيل وتيرت بيوتوكسي كربونيل وفلوروينيل أوكسي كربونيل وبتريل أوكسي كربونيل و(C1-6) ألكيل (به استبدال اختياري بسيانو أو (C1-4) ألكوكسي كربونيل) وCO_2R_8 و$-C(=O)R_8$ و$-C(=O)SR_8$ و$C(=S)R_8$و$P(O)(OR_9)(OR_{10})$ و$-SO_2R_{11}$، حيث R_8 وR_9 وR_{10} وR_{11} تكون مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد؛

HET-1 يتم اختيارها من HET-1A وHET-1B حيث:

HET-1A تكون حلقة أريل غير متجانسة من ٥ أعضاء متصلة بذرة C، تحتوي على من ٢ إلى ٤ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من N وO وS؛ ويوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على ذرة C بمجموعة أوكسو أو ثيوكسو، و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بواسطة مجموعة أو مجموعتين استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-1B تكون حلقة أريل غير متجانسة من ٦ أعضاء متصلة بذرة C، تحتوي على ٢ أو ٣ ذرات نيتروجين غير متجانسة، ويوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على ذرة C بمجموعة أوكسو أو ثيوكسو؛ و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بواسطة واحدة أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-2 يتم اختيارها من *HET-2A* و*HET-2B* حيث:

HET-2A تكون حلقة من ٥ أعضاء غير مشبعة كليا أو جزئيا ومتصلة بذرة N، تحتوي إما (١) على من ١ إلى ٣ ذرات نيتروجين غير متجانسة أخرى أو (٢) على ذرة غير متجانسة أخرى يتم اختيارها من O وS مع ذرة نيتروجين أخرى اختيارية، ويوجد استبدال اختياري في هذه الحلقة على ذرة C، بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة بواسطة مجموعة أوكسو أو ثيوكسو، و/أو يوجد استبدال اختياري في هذه الحلقة على أي ذرة C متاحة، بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة مجموعة استبدال يتم اختيارها من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة، بخلاف ذرة N المجاورة لذرة N الرابطة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

HET-2B تكون حلقة داي – هيدرو – أريل غير متجانس مكونة من ٦ أعضاء ومتصلة بذرة N، تحتوي على حوالي ثلاثة ذرات نيتروجين غير متجانسة في الإجمالي (تشتمل على الذرة غير المتجانسة الرابطة)، ويوجد في هذه الحلقة استبدال على ذرة C مناسبة بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة أوكسو أو ثيوكسو و/أو يوجد في هذه الحلقة استبدال اختياري على أي ذرة C متاحة بخلاف ذرة C المجاورة لذرة N الرابطة، بواسطة مجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيارها بشكل مستقل من RT مثلما يتم تحديدها في هذا الطلب فيما بعد و/أو على ذرة نيتروجين متاحة، بخلاف ذرة N المجاورة لذرة N الرابطة (بشرط ألا تصبح الحلقة بذلك رباعية) بواسطة (C_{1-4}) ألكيل؛

RT يتم اختيارها من مستبدل من المجموعة:

(RTaL) هيدروجين وهالوجين و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وأمينو وأزيدو وسيانو ونيترو وإضافيا (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل؛ أو

(RTa2) (C_{1-4}) ألكيل أمينو وداي (C_{1-4}) ألكيل أمينو و(C_{2-4}) ألكنيل أمينو؛ أو

RT يتم اختيارها من المجموعة:

(RTb1) مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من هيدروكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكيل ثيو وسيانو وأزيدو؛ أو

(RTb2) مجموعة (C_{1-4}) ألكيل التي يوجد بها استبدال اختياري بمستبدل واحد يتم اختياره من (C_{2-4}) ألكنيل أوكسي و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكنيل؛ أو RT يتم اختيارها من المجموعة:

(RTc) حلقة أحادية من ٤ – أعضاء مشبعة بالكامل، تحتوي على ذرة أو ذرتين غير متجانستين يتم اختيارها شكل مستقل من O وN وS (مؤكسدة بشكل اختياري) ومتصلة عن طريق نيتروجين الحلقة أو ذرة كربون؛ وحيث أنه عند

كل تواجد لمستبدل RT يحتوي على شق ألكيل أو ألكنيل أو ألكينيل أو سيكلو ألكيل أو سيكلو ألكنيل في (RTa1) أو (RTa2) أو (RTb1) أو (RTb2) أو (RTc)، فإنه يوجد استبدال اختياري في كل شق على ذرة الكربون المتاحة بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين أو ثلاث أو أكثر يتم اختيارها بشكل مستقل من F وCL وBr وOH وCN؛

R_6 تكون سيانو أو $-COR_{12}$ أو $-COOR_{12}$ أو $-CONHR_{12}$ أو $-CON(R_{12})(R_{13})$ أو $-SO_2R_{12}$ أو $-SO_2NHR_{12}$ أو $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ أو NO_2، حيث R_{12} وR_{13} يكونان مثلما تم تحديدهم في هذا الطلب فيما بعد،

R_7 تكون هيدروجين أو أمينو أو (C_{1-8}) ألكيل أو $-NHR_{12}$ أو $-N(R_{12})(R_{13})$ أو $-OR_{12}$ أو $-SR_{12}$ أو (C_{2-4}) ألكنيل أو (C_{1-8}) ألكيل أريل أو مونو وداي وترای وفوق – هالو (C_{1-8}) ألكيل أو $(CH_2)_p$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل أو $(CH_2)_p$ (C_{3-6}) سيكلو ألكيل، حيث P تكون صفر أو ١ أو ٢؛

R_8 تكون هيدروجين أو (C_{3-6}) سيكلو ألكيل أو فينيل أو بنزيل أو (C_{1-5}) ألكانويل أو (C_{1-6}) ألكيل (به استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من (C_{1-5}) ألكوكسي كربونيل أو هيدروكسي أو سيانو أو بحوالي ٣ ذرات هالوجين و$-NR_{15}R_{16}$ (حيث R_{15} وR_{16} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفينيل (به استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من هالوجين و(C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكيل به استبدال بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) و(C_{1-4}) ألكيل (به استبدال اختياري بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) وبأي مجموعة $N(R_{15})(R_{16})$، ويمكن بشكل إضافي أخذ R_{15} وR_{16} مع ذرة النيتروجين التي يتم ارتباطهما بها لتشكيل حلقة بيروليدينيل أو ببريدينيل أو مورفولينيل)؛

R_9 وR_{10} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين و(C_{1-4}) ألكيل؛

R_{11} تكون (C_{1-4}) ألكيل أو فينيل؛

R_{12} وR_{13} يتم اختيارهما بشكل مستقل من هيدروجين وفينيل (به استبدال

اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من هالوجين و(C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكيل به استبدال بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) و(C_{1-4}) ألكيل (به استبدال اختياري بذرة هالوجين واحدة أو اثنتين أو ثلاثة أو أكثر) أو بأي مجموعة $N(R_{12})(R_{13})$، ويمكن إضافيا أخذ R_{12} وR_{13} مع ذرة النيتروجين التي يتم ارتباطهما بها لتشكيل حلقة بيروليدينيل أو بيريدينيل أو مورفولينيل، ويمكن أن يوجد بتلك الحلقة استبدال اختياري بمجموعة مختارة من (C_{1-4}) ألكيل و(C_{3-6}) سيكلو ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل و$COO-$ (C_{1-4}) ألكيل و$S(O)_n$ (C_{1-4}) ألكيل (حيث n= ١ أو ٢) و$COOAR1-$ و$CS-$ (C_{1-4}) ألكيل و$C(=S)O-$ (C_{1-4}) ألكيل؛

AR1 تكون فينيل به استبدال اختياري أو نافثيل به استبدال اختياري؛

AR2 تكون حلقة أريل غير متجانس أحادية تحتوي على ٥ – أو ٦ – أعضاء وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة عدم تشبع) وبها استبدال اختياري، تحتوي على حوالي ٤ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من O وN وS (ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S) ويتم ربطها عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية؛

AR2a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR2 (أي، تحتجز نظم AR2 بعض من درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع) متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية؛

AR2b تكون نسخة مهدرجة بالكامل من AR2 (أي، لا يكون لنظم AR2 عدم تشبع) متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة؛

AR3 تكون حلقة أريل غير متجانس ثنائية، تحتوي على ٨- أو ٩ – أو ١٠- أعضاء بها استبدال اختياري وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة من عدم

التشبع) تحتوي على حوالي أربعة ذرات غير متجانسة يتم اختيارها بشكل مستقل من O وN وS (ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S)، ومتصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR3a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR3 (أي، تحتجز نظم AR3 بها بعض درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR3b تكون نسخة مهدرجة بالكامل من AR3 (أي، لا يكون لنظم AR3 عدم تشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة، في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثنائي الحلقة؛

AR4 تكون حلقة أريل غير متجانس ثلاثية، تحتوي على ١٣- أو ٤ — عضو، بها استبدال اختياري وغير مشبعة بالكامل (أي، بأقصى درجة من عدم التشبع)، تحتوي على حوالي أربعة ذرات غير متجانسة بها استبدال اختياري من O وN وS (ولكنها لا تحتوي على أي روابط O-O أو O-S أو S-S)، ومتصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة في أي من الحلقات التي تحتوي على النظم ثلاثية الحلقة؛

AR4a تكون نسخة مهدرجة جزئيا من AR4 (أي، تحتجز نظم AR4 بها بعض درجة عدم التشبع وليس كل درجة عدم التشبع)، متصلة عن طريق ذرة كربون موجودة في الحلقة أو متصلة عن طريق ذرة نيتروجين موجودة في الحلقة إذا لم يتم بذلك جعل الحلقة رباعية، في أي من الحلقات التي تحتوي على النظام ثلاثي الحلقة؛

CY1 تكون حلقة سيكلوبيوتيل أو سيكلو بنتيل أو سيكلوهكسيل بها استبدال

اختياري؛

CY2 تكون حلقة سيكلوبنتينيل أو سيكلو هكسينيل بها استبدال اختياري؛

حيث تكون مجموعات الاستبدال الاختيارية على AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a وCY1 وCY2 (على ذرة كربون متاحة) حتى ثلاثة مستبدلات بشكل مستقل يتم اختيارها من (C_{1-4}) ألكيل [به استبدال اختياري بمستبدلات مختارة بشكل مستقل من هيدروكسي وتراى فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q (q تكون صفر أو ١ أو ٢)، و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل وسيانو ونيترو و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو وCONRvRw- أو NRvRw-} وتراى فلورو ميثيل وهيدروكسي وهالو ونيترو وسيانو وثيول و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكانويل أوكسي وداي ميثيل أمينو ميثيلين أمينو كربونيل وداي (N - (C_{1-4}) ألكيل) أمينو ميثيل إيمينو وكربوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و(C_{1-4}) ألكانويل و(C_{1-4}) ألكيل SO_2 أمينو و(C_{2-4}) ألكنيل [به استبدال اختياري بكربوكسي أو (C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل} و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو وأوكسو (O =) وثيوكسو (S =) و(C_{1-4}) ألكانويل أمينو {يوجد في مجموعة (C_{1-4}) ألكانويل استبدال اختياري بهيدروكسي} و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q- (q تكون صفر أو ١ أو ٢) {يوجد في مجموعة (C_{1-4}) ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من سيانو وهيدروكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي} وCONRvRw- أو NRvRw- [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل، وRw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل]، وتكون مجموعات الاستبدال الاختيارية الأخرى على AR1 وAR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a وCY1 وCY2 (على ذرة كربون متاحة) وأيضاً على مجموعات ألكيل (ما لم يتم بيان ذلك بطريقة أخرى) حتى ثلاثة مستبدلات يتم اختيارها بشكل مستقل من تراى فلورو ميثوكسي وبترويل أمينو وبترويل وفينيل {به استبدال اختياري بحوالي ثلاثة مستبدلات يتم اختيارها بشكل مستقل من هالو أو (C_{1-4}) ألكوكسي أو

سيانو} وفيوران وبيرول وبيرازول وإيميدازول وترايازول وبيريميدين وبيريدازين وبيريدين وأيزوكسازول وأوكسازول وأيزوثيازول وثيازول وثيوفين وهيدروكسي إيمينو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكوكسي إيمينو (C_{1-4}) ألكيل وهللو (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكان سلفون أميدو وSO_2NRvRw- [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل؛

Rw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل]؛ و

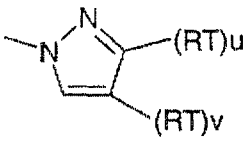
تكون المستبدلات الاختيارية على AR2 وAR2a وAR2b وAR3 وAR3a وAR3b وAR4 وAR4a (على ذرة نيتروجين متاحة، حيث لا يؤدي هذا الاستبدال إلى مجموعة من أربعة) مجموعات (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل {حيث يوجد استبدال اختياري في مجموعات الـ (C_{1-4}) ألكيل و(C_{1-4}) ألكانويل بمستبدلات (مستبدل واحد بشكل مفضل) يتم اختيارها بشكل مستقل من سيانو وهيدروكسي ونيترو وترای فلورو ميثيل و(C_{1-4}) ألكيل S(O)q- (q تكون صفر أو ١ أو ٢) و(C_{1-4}) ألكوكسي و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل و (C_{1-4}) ألكانويل أمينو وCONRvRw- أو NRvRw- [حيث Rv تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل، وRw تكون هيدروجين أو (C_{1-4}) ألكيل]} و (C_{2-4}) ألكنيل و(C_{2-4}) ألكينيل و(C_{1-4}) ألكوكسي كربونيل أو أوكسو (لتشكيل N- أكسيد).

٢ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي طبقا لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يتم تمثيل المجموعة C بأي مجموعة من المجموعات D وE وH وI.

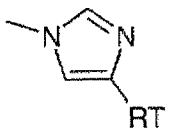
٣ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي طبقا لعنصر الحماية رقم (١) أو رقم (٢)، حيث يتم اختيار R_1a وR_1b بشكل مستقل من (C_{1-4})-NHCO الكيل

و(C_{1-4})-NHCO سيكلو الكيل و(C_{1-4})-NHCS الكيل و N(R_5)-HET-1 وHET2.

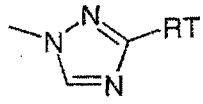
٤ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقا لعنصر الحماية رقم (١) أو رقم (٢) أو رقم (٣)، حيث يتم اختيار HET-2A من الصيغ البنائية من (Za) إلى (Zf) أدناه.



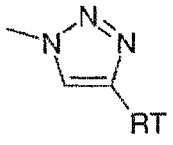
(Za)



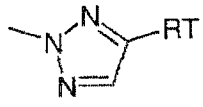
(Zb)



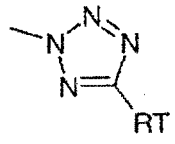
(Zc)



(Zd)



(Ze)



(Zf)

حيث تكون و كل على حدة صفر أو ١.

٥ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقا لعنصر الحماية رقم (٤)، حيث يتم اختيار RT من:

(أ) هيدروجين؛

(ب) هالوجين؛

(جـ) سيانو؛

(د) (C_{1-4}) الكيل؛

(هـ) (C_{1-4}) الكيل بها استبدال أحادي؛

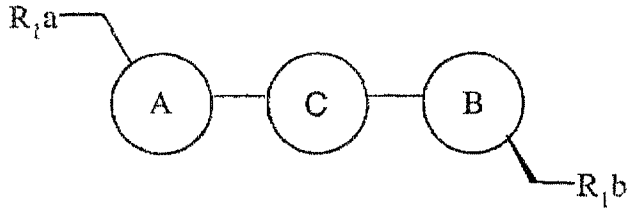
(و) (C_{1-4}) الكيل بها استبدال ثنائي، و(C_{1-4}) الكيل بها استبدال ثلاثي.

٦ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث تكون واحدة على الأقل من A وB عبارة عن أوكسازوليدينون.

٧ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث A تكون أيزوكسازولين وB تكون أوكسازوليدينون.

٨ - مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث يتم تمثيل المجموعة C بمجموعة H.

٩ - مركب له الصيغة (Ia) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة.



(Ia)

١٠ - عقار أولي لمركب طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة.

١١ - مركب للاختراع طبقاً لأي من عناصر الحماية من رقم (١) إلى رقم (١٠) أو ملح مقبول صيدلانياً أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، للاستخدام كدواء.

١٢ - استخدام لمركب الاختراع طبقا لأي من عناصر الحماية من رقم (١) إلى رقم (١٠) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، وذلك في تصنيع دواء للاستخدام في إنتاج تأثير مضاد للبكتريا في الحيوانات ذات الدم الحار.

١٣ - تركيبة صيدلانية تتضمن مركب الاختراع طبقا لأي من عناصر الحماية من رقم (١) إلى رقم (١٠) أو ملح مقبول صيدلانيا أو إستر منه قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي ومخفف أو حامل مقبول صيدلانيا.

١٤ - تركيبة صيدلانية طبقا لعنصر الحماية رقم (١٣)، حيث تشتمل التركيبة المذكورة على فيتامين.

١٥ - تركيبة صيدلانية طبقا لعنصر الحماية رقم (١٤)، حيث يكون الفيتامين المذكور عبارة عن فيتامين B .

١٦ - تركيبة صيدلانية طبقا لعنصر الحماية رقم (١٥)، حيث تتضمن التركيبة المذكورة توليفة من مركب له الصيغة (I) وعامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا الموجبة تجاه صبغة جرام.

١٧ - تركيبة صيدلانية طبقا لعنصر الحماية رقم (١٦)، حيث تتضمن التركيبة المذكورة توليفة من مركب له الصيبغة (I) وعامل مضاد للبكتريا فعال ضد البكتريا السالبة تجاه صبغة جرام.

١٨ - عملية لتحضير مركب له الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية رقم (١) أو أملاح مقبول صيدلانيا أو إسترات قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي، وتتضمن هذه العملية واحدة من العمليات من (أ) إلى (ط)؛ وما بعدها إذا لزم الأمر:

١) إزالة أي مجموعات حماية،

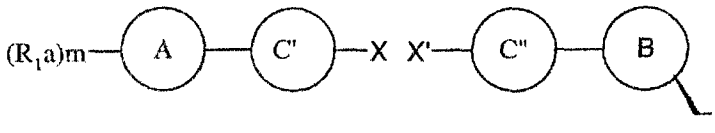
٢) تشكيل عقار أولي (مثل إستر قابل للتحلل بالماء في الكائن الحي)؛ و/أو

٣) تشكيل ملح مقبول صيدلانيا؛

حيث تكون العمليات من (أ) إلى (ط) المذكورة:

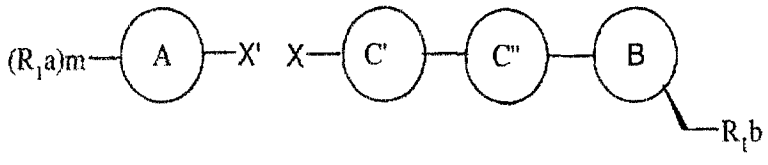
أ) تعديل لمستبدل أو إدخال لمستبدل إلى مركب آخر للاختراع باستخدام الخواص الكيميائية القياسية؛

ب) تفاعل لجزئ مركب له الصيغة (IIa) مع جزئيات لمركب له الصيغة (Iib) حيث تكون X و'X مجموعات تاركة مفيدة في إقتران البالاديوم ويتم اختيارها بحيث تحل رابطة أريل – أريل أو أريل غير متجانس – أريل أو أريل غير متجانس – أريل غير متجانس محل روابط الأريل - X (أو أريل غير متجانس – X) وأريل - 'X (أو أريل غير متجانس – 'X)؛



(IIa) (IIb)

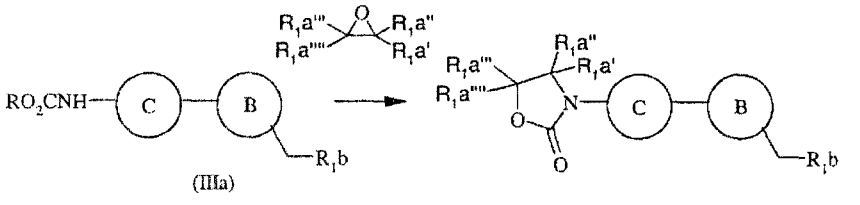
جـ) تفاعل لمركب له الصيغة (IIIa) مع مركب له الصيغة (IIIb):

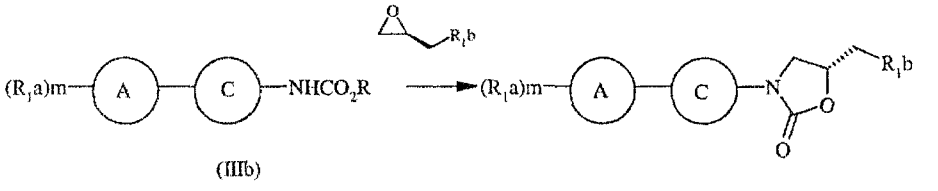


(IIIa) (IIIb)

حيث تكون X و'X مستبدلات قابلة للاحلال وحيث يتم اختيار المستبدلات X و'X بحيث تكون أزواج مكملة لمستبدلات معروفة في الفن على أنها مناسبة كركائز مكملة لتفاعلات الاقتران المحفزة بمعادن تحول؛

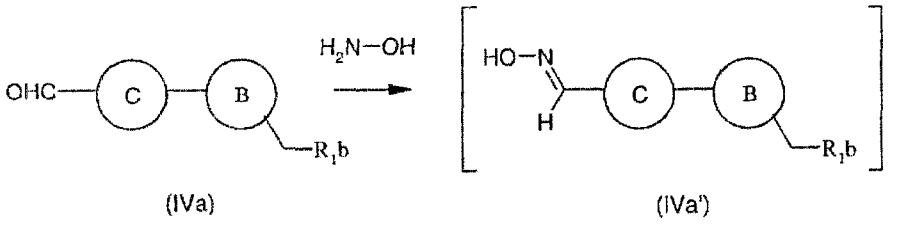
د) تفاعل لكربامات مشتق باي أريل (IIIa) أو (IIIb) (غير متجانس) مع أوكسيران به استبدال بشكل مناسب (حيث صفر أو ١ أو ٢ لـ R_1a' - R_1a'''' تكون مستبدلات مثلما تم تحديدها بالنسبة لـ R_1a والباقي يكون هيدروجين) لتكوين حلقة أوكسازوليدينون عند موضع الأريل غير المطور؛

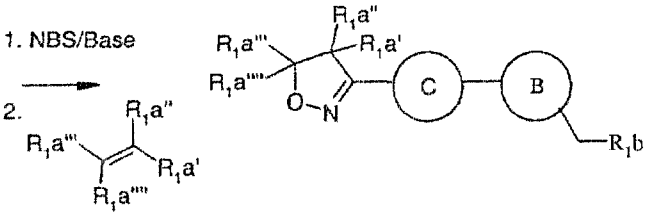


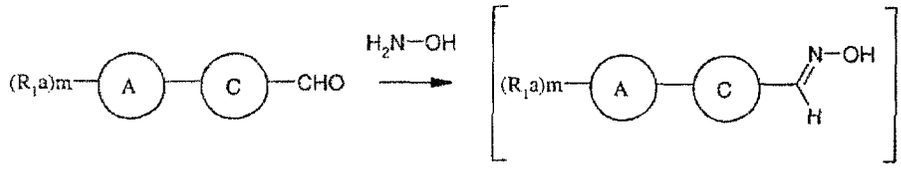


أو بتغييرات على هذه العملية التي يتم فيها إحلال أيزوسيانات أو أمين محل الكربامات التي يتم فيها إبدال للأوكسيران بالكاشف المكافئ $C(R_1a')(R_1a'')C(R_1a''')$ (محمي بشكل اختياري بـ O) (C_1a'''') أو $X\text{-}CH_2CH$ (محمي بشكل اختياري بـ O) CH_2R_1b حيث X تكون مجموعة قابلة للإزاحة؛

هـ) تفاعل لمشتق باي أريل (IVa) أو (IVb) (غير متجانس) لتكوين حلقة أيزوكسازولين عند موضع الأريل غير المطور؛

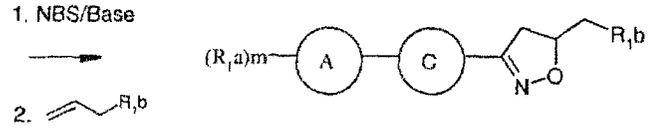






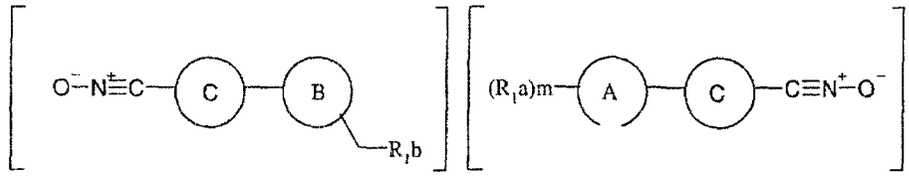
(IVb) (IVb')

٣٥



٣٦ أو بالتغييرات على هذه العملية التي يتم فيها الحصول على المركب الوسيط
٣٧ المتفاعل (أكسيد نيتريل "IVa أو "Ivb) بخلاف أكسدة الأوكسيم (Iva') أو
٣٨ (IVb')؛

٣٩



(IVa") (IVb")

٤٠ و) بالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال اختياري،
٤١ بإضافة حلقية عن طريق الأزيد (حيث Y تكون على سبيل المثال في (II) عبارة
٤٢ عن أزيد) إلى أسيتيلينات أو إلى مكافئات أسيتيلين أو أسيتيلينات بها استبدال
٤٣ اختياري حاملة لمستبدلات قابلة للإزالة؛

٤٤ ز) بالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال في الموضع
٤٥ – ٤ ولها الصيغة (I) بتفاعل مركبات أمينو ميثيل أوكسازوليدينون مع مركبات
٤٦ ١، ١ – داي هالو كيتون سلفونيل هيدرازون؛

٤٧ ح) بالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول بها استبدال في الموضع
٤٨ – ٤ ولها الصيغة (I) بتفاعل مركبات أزيدو ميثيل أوكسازوليدينون مع ألكينات
٤٩ طرفية بالتحفيز باستخدام CU (I) للحصول على مركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول
٥٠ بها استبدال في الموضع – ٤،

٥١ ط) بالنسبة لـ HET كمركبات ١، ٢، ٣ – ترايازول مهلجنة في الموضع –

٤، لها الصيغة (I) بتفاعل مركبات أزيدو ميثيل أوكسازوليدينون مع كلوريدات
هالو فينيل سلفونيل عند درجة حرارة بين صفر مئوية و ١٠٠ مئوية إما نقيـــة أو
في مخفف خامل.