

[11] رقم النشر: SA 04250373 A

[43] تاريخ النشر: 1426/11/01 هـ

الموافق: 2005/12/03 م



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] طلب براءة اختراع

[51]	التصنيف الدولي : Int. CL.: A61K 031/565	[72]	اسم المخترع : جيرزي ادامسكي، جوهانيز بيرناردوس ايفراردوس هولشوف، جيولا شنيدير، هينريتش-هوبيرت زولي، جوزيف ميسينجر، بيتينا هوسين، باسي كوسكيميز، نينا جوهانسون، بارثولوميو جوهانيز فان ستين
[30]	بيانات الأسبقية : EP 4169.2 10 03 2003/11/12 EP 04105313.3 2004/10/26	[71]	مقدم الطلب : سولفاي فارماسيوتيكالز جي أم بي أتش العنوان : هانس-بوكليز - الي 20 الرمز البريدي: 30173 هانوفر، ألمانيا الجنسية : ألمانية
		[74]	الوكيل : المستشار / احمد نجدت بازارباشي
		[21]	رقم الطلب : 04250373
		[22]	تاريخ الايداع : 1425/10/07 هـ الموافق : 2004/11/20 م

[54] اسم الاختراع: مثبطات جديدة بيتا 17- هيدروكسي
إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع 1

Novel 17B-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitors

استروجين و منع الأمراض النساء الحميدة، وبصفة
خاصة التهاب بطان الرحم

[57] الملخص: الاختراع الحالي يختص بمشتقات إسترون
جديدة مستبدلة في الموضع 3 ، 15 والتيمثل مركبات
مثبطة بيتا 17 هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من
النوع رقم 1 (17 بيتا- HSD) ، وإلى أملاحها ، وإلى
المستحضرات الصيدلانية المحتوية على تلك المركبات
وإلى عمليات المعالجة لتحضير تلك المركبات . علاوة
على ذلك ، فإن الاختراع الحالي يختص باستعمال علاجي
لمشتقات إسترون جديدة مستبدلة في الموضع 3 و 15 ،
وبخاصة لاستعمالها لمعالجة أو منع الأمراض و الحالات
المعتمدة على هرمون الستيرويد على سبيل المثال
الأمراض أو الحالات التي تعتمد على هرمون الاستيرويد
التي تتطلب تثبيط إنزيمات 17 بيتا-هيدروكسي إستيرويد
ديهيدروجيناز من النوع 1 و/أو التي تتطلب تقليل التركيز
الداخلي للبيتا 17-إستيرويد . بالإضافة، فإن الاختراع
الحالي يختص عامة باستعمال مثبطات انتقائية للبيتا 17 -
هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز من النوع 1 والتي
تختص بالإضافة إلى ألفات التحام غير نقية أو نقية فقط
لمستقبلات ال

مثبطات جديدة بيتا ١٧- هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١

الملخص

الاختراع الحالي يختص بمشتقات إسترون جديدة مستبدلة في الموضع ٣ ، ١٥ والتي تمثل مركبات مثبطة بيتا ١٧ هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع رقم ١ (١٧ بيتا- HSD١) ، وإلى أملاحها ، وإلى المستحضرات الصيدلانية المحتوية على تلك المركبات وإلى عمليات المعالجة لتحضير تلك المركبات . علاوة على ذلك ، فإن الاختراع الحالي يختص باستعمال علاجي لمشتقات إسترون جديدة مستبدلة في الموضع ٣ و ١٥ ، وبخاصة لاستعمالها لمعالجة أو منع الأمراض و الحالات المعتمدة على هرمون الستيرويد على سبيل المثال الأمراض أو الحالات التي تعتمد على هرمون الستيرويد التي تتطلب تثبيط إنزيمات ١٧ بيتا-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١ و/أو التي تتطلب تقليل التركيز الداخلي للبيتا ١٧- إستيرويدال . بالإضافة ، فإن الاختراع الحالي يختص عامة باستعمال مثبطات انتقائية للبيتا ١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١ والتي تختص بالإضافة إلى ألفت التحام غير نقية أو نقية فقط لمستقبله الإستروجين و منع الأمراض النساء الحميدة ، وبصفة خاصة التهاب بطان الرحم .

مثبطات جديدة بيتا ١٧- هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

الاختراع الحالي يختص بمشتقات إسترون جديدة مستبدلة في الموضع ٣ ، ١٥ والتي تمثل مركبات مثبطة بيتا ١٧ هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع رقم ١ (١٧ بيتا- HSD١) ، وإلى أملاحها ، وإلى المستحضرات الصيدلانية المحتوية على تلك المركبات وإلى عمليات المعالجة لتحضير تلك المركبات . علاوة على ذلك ، فإن الاختراع الحالي يختص باستعمال علاجي لمشتقات إسترون جديدة مستبدلة في الموضع ٣ و ١٥ ، وبخاصة لاستعمالها لمعالجة أو منع الأمراض و الحالات المعتمدة على هرمون الستيرويد على سبيل المثال الأمراض أو الحالات التي تعتمد على هرمون الستيرويد التي تتطلب تثبيط إنزيمات ١٧ بيتا-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١ و/أو التي تتطلب تقليل التركيز الداخلي للبيتا ١٧- إستيرويدال . بالإضافة ، فإن الاختراع الحالي يختص عامة باستعمال مثبطات انتقائية للبيتا ١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز من النوع ١ والتي تختص بالإضافة إلى ألفات التحام غير نقية أو نقية فقط لمستقبلات الاستروجين و منع الأمراض النساء الحميدة ، وبصفة خاصة التهاب بطان الرحم .

خلفية الاختراع

النشرات و المواد الأخرى المستخدمة هنا لتوضيح الخلفية للاختراع ، وبصفة خاصة ، الحالات لأجل توفير التفاصيل الإضافية بشأن المزاولة ، قد تم دمجها هنا عن طريق الإسناد .

البيتا-١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز الثديية (HSDs- 17β) عبارة عن الإنزيمات التي تعتمد على NAD(H) أو NADP(H) التي تحفز-بجانب التفاعلات الأخرى - من المراحل النهائية في التحضير الحيوي للهرمون الجنسي الذكري و المؤنث male and female sex hormone biosynthesis . تلك الإنزيمات تحول الإستيرويدات ١٧-كيتو الخاملة إلى الصورة النشطة بيتا-١٧-هيدروكسي أو تحفز أكسدة الصور بيتا-١٧-هيدروكسي إلى الستيرويدات ١٧-كيتو . حيث أن كل من الإستروجينات (مولدات الوداق) estrogens و الأندروجينات (منشطات الذكورة) androgens لديهما الألفة العالية لمستقبلاتها في صورة بيتا ١٧-هيدروكسي ، الإنزيمات بيتا-١٧-إتش إس دي (HSD- 17β) تلعب دورا أساسيا في تنظيم إنتقائي للنسيج للفعالية الهرمونية الستيرويدية الجنسية .

حاليا ، فقد تم وصف ١٠ عناصر من عائلة الإنزيم بيتا-١٧-إتش إس دي (الأنواع ١-٥ ، ٧ ، ٨ ، ١٠ ، ١١ و ١٢) . عناصر عائلة الإنزيم البشري بيتا-١٧-إتش إس دي تساهم في أقل من ٣٠% تماثل في البنية الأولية لها . يتم إنتاج الأنواع من الإنزيمات بيتا-١٧-إتش إس دي بتميز ، ويعتقد في بعض الحالات ، في أنماط متداخلة . الأنواع المختلفة من الإنزيمات بيتا-١٧-إتش إس دي أيضا تختلف من حيث قوامها substrate و مواصفات العامل المشترك cofactor specificities . في الخلايا السليمة في وسط الاستنبات ، فإن الإنزيمات بيتا-١٧-إتش إس دي تحفز التفاعل بطريقة لا يمكن التنبؤ بها : الأنواع ١ ، ٣ ، ٥ و ٧ تستعمل NADP(H) كعامل مشترك و تحفز التفاعل الاختزالي (التنشيط) ، بينما الأنواع رقم ٢ ، ٤ ، ٨ و ١٠ تحفز تفاعل الأكسدة (الخدمد) باستعمال NAD(H) كعامل مشترك . [أنظر

٥

١٠

١٥

٢٠

، مثلا ، لابي و زملاؤه (Trends Endocrinol Metab (٢٠٠٠) ، ١١ ، ٤٢١ ،
٧-] .

نتيجة إلى دورها الأساسي في التنظيم الانتقائي النسيجي لفعالية الهرمونات
الستيرويدية الجنسية فإن بيتا١٧-إتش إس دي يمكن أن تساهم في تواجده وتطور
علوم معالجة الأمراض الحساسة للإستروجين (مثلا ، الثدي breast ، المبيض
ovarian ، الرحم uterine و الأورام السرطانية في بطان الرحم endometrium
cancers إلخ ..) و علوم معالجة الأمراض الحساسة للإندروجين (مثلا ، سرطان
البروستاتا prostate cancer ، فرط التنسج الحميد في البروستاتا benign
prostatic hyperplasia ، حب الشباب acne ، الشعرانية hirsutism) خاصة في
النساء ، إلخ) . علاوة على ذلك ، فإن العديد من أنواع بيتا١٧-إتش إس دي قد
بينت بأنها تتضمن في منشآت الأمراض وبخاصة الأمراض البشرية . مثلا ، فإن
بيتا١٧-إتش إس دي ٣ معلوم بأنه يشتمل في تطور مرض الخنثة الكاذبة
pseudohermaphroditism ، البيتا١٧-إتش إس دي ٨ يلعب دورا في مرض الكلى متعددة
الكيسات و البيتا١٧-إتش إس دي ٤ يختص بتكون نقص الوظيفة الثنائية للإنزيم .
لذلك فإن معالجة الأمراض الحساسة للإسترويد الجنسية عن طريق تناول مانعات
نوعية من الإنزيمات بيتا١٧-إتش إس دي المقترحة ، اختياريًا في توافق مع
مضادات إستروجينية و أندروجينية فعالة ونوعية [لابي و زملاؤه (١٩٩٧) ،
الاستيرويدات ، ٦٢ : ١٤٨-٥٨] .

نتيجة للحقيقة بأن كل نوع من البيتا١٧-إتش إس دي يتضمن على ألفة اختيارية
للقوام ، فإنه يمكن تحقيق الفعالية المتجهة (الاختزالية أو المؤكسدة) في الخلايا
السليمة ، و توزيع خاص للنسيج ، الاختيارية لفعل الدواء عن طريق إستهداف إنزيم

بيتا١٧-إتش إس دي خاص . عن طريق التكيف الخلوي لأنواع محددة من بيتا١٧-
إتش إس دي فمن الممكن التأثير أو ضبط التركيز الموضعي و paracrine
للإستروجينات و الأندروجينات في أنسجة مختلفة مستهدفة .

العدد المخصص المحسن من عائلة بيتا١٧-إتش إس دي تمثل بالنوع ١ من إتش ١٧
-إتش إس دي (EC ١,١,١,٦٢) [EC ١,١,١,٦٢] HSD-١٧β. هذا الإنزيم
يمكن أن يبلور في حالات مختلفة من الوظيفية (مثلا ، مع و بدون ليجاند و/أ، عامل
مشترك مساعد) . البيتا١٧-إتش إس دي ١ يحفز في المختبر اختزال بالاضافة إلى
الأكسدة بين الإستيرون (E١) و الإستراديول (E٢) . على أية حال ، عبر
الحالات الفسيولوجية في المختبر ، فإن الإنزيم فقط يحفز التفاعل اللاختزالي من
الإستيرون (E١) للإستراديول (E٢) . لقد وجد أن البيتا١٧-إتش إس دي ١ ينتج
في تنوع من الأنسجة الهرمونية ، مثلا ، المشيمة placenta ، نسيج غدي ثديي أو
الرحم و نسيج بطان الرحم ، تعاقبيا . الإستراديول ذاته يعتبر ، بصفة خاصة
بالمقارنة عم الإستيرون الأقل فعالية بتميز ، عبارة عن هرمون قوي جدا ، والذي
ينظم الانتاج لتنوع من الجينات عن طريق الارتباط بمستقبل إستروجيني نووي و
يلعب دورا اساسيا في التكاثر و التمايز للخلية المستهدفة . التكاثر الفسيولوجي
بالاضافة على الخلوي الباثولوجي يمكن أن تعتمد على الإستراديول . وبصفة خاصة
فإن العديد من الخلايا السرطانية الثديية تحفز عن طريق التركيز الموضعي المتزايد
للإستراديول . علاوة على ذلك ، فإن التواجد أو فترة (كورس) المعالجة للحالة
المرضية الحميدة على سبيل المثال التهاب بطان الرحم endometriosis ،
الأورام العضلية الملساء في الرحم uterine leiomyomas (ليفية أو عضلية) ،
العضال الغدي adenomyosis ، غزارة الطمث menorrhagia ، النزف الرحمي

٥

١٠

١٥

٢٠

metrorrhagia، وعسر الطمث dysmenorrhea تعتبر معتمدة على تواجد النسب العالية من الإستراديول.

التهاب بطان الرحم يعتبر مرض نسائي معلوم جيدا والذي يؤثر على ١٠-١٥ % من النساء في فترة التنازل . وهو عبارة عن مرض حميد محدد بوجود غدة حيوية متعلقة ببطان الرحم و الخلايا السداة (الضامة) خارج التجويف الرحمي . وهو غالبا يتواجد في منطقة الحوض . عند تطور التهاب بطان الرحم في النساء ، فإن خلايا بطان الرحم ، تدخل تجويف الرحم عن طريق الطمث الانتكاسي (الآلية الأكثر تفضيلا) تشمل على القدرة على الالتصاق و غزو البطانة البريتونية ، ومن ثم تقدر على أن تزرع وتنمو . هذه المرزوعات تستجيب للهرمونات الاستيرويدية من دورة الطمث بطريقة مماثلة لما يحدث في الخلايا البطانية في الرحم . أضرار الترشيح و الدم من تلك الأضرار حيث تعتبر غير قادرة على ترك الجسم بسبب التهاب النسيج المحيط . الأعراض الأكثر شيوعا لالتهاب بطان الرحم عبارة عن عسر الطمث ، عسر الجماع dyspareunia ، والألام (المزمنة) في البطن . التواجد لتلك الأعراض لا يتعلق بمدى الأضرار . بعض النساء ذوو الالتهاب الشديد في بطان الرحم تكون بلا أعراض ، بينما النساء ذوو الالتهاب المتوسط في بطان الرحم يمكن أن يحدث لديهم ألم شديد . وجد أن التهاب بطان الرحم في ٥٠ % من النساء عديمو الخصوبة . على أية حال ، حاليا ليس هناك سبب مختص يبرهن بين الالتهاب المتوسط في بطان الرحم و عدم الخصوبة . الالتهاب الشديد-المتوسط في بطان الرحم يمكنه أن يسبب تلف الأنابيب و الالتصاق يؤدي إلى عدم الخصوبة . الأهداف من المعالجة لالتهاب بطان الرحم هو تخفيف الألم ، إنحلال النسيج لبطان الرحم و

٥

١٠

١٥

٢٠

إستعادة الخصوبة (عندما يتطلب) . المعالجتان الأكثر شيوعا عبارة عن الجراحة أو
المعالجة المضادة للالتهاب و/أو الهرمونية أو توافق منها .

الأورام العضلية الملساء في الرحم uterine leiomyomas (ليفية أو عضلية) ،
الأورام القولونية الحميدة ، تنشأ عن الخلايا العضلية الناعمة في رحم المرأة . وهي
تبدو إكلينيكيًا في ٢٥ % من النساء و تكون مفردة ، الدليل الأكثر شيوعا لاستئصال
الرحم . و هو يسبب نسبة مرضية مميزة ، بما فيها نزف طمثي ممتد و كثيف
(غزير) ، ضغط و ألم في الحوض ، مشاكل في الجهاز البولي ، و في حالات نادرة
، خلل في التوالد . فسيولوجية المرض للورم العضلي ليست مفهومة جيدا . وجد
أن الأورام العضلية تحت الغشاء المخاطي (اسفل بطان الرحم) ، داخل الجدار (في
الأعضاء) (ضمن عضل الرحم) و الغشاء تحت المصلي subserosally (يبرز
خارج التجويف المصلي من الرحم) ، ولكن تمثل غالبا بصور مخلطة من الثلاث
أنواع المختلفة . التواجد لمستقبلات الاستروجين في خلايا الأورام العضلية الناعمة
درست عن طريق تامايا وزملاؤه (تامايا وزملاؤه ، (١٩٨٥) ، Acta Obstet
, Gynecol Scand., ٦٤ : ٣٠٧-٩) ، وقد بينت أن النسب لمستقبلات الإستروجين
بالمقارنة مع البروجسترون و مستقبلات الأندروجين تكون أعلى في الأورام العضلية
الملساء عما في العضلة العادية للرحم . الجراحة كانت ولفترة طويلة المعالجة
الأساسية للأورام العضلية . علاوة على ذلك ، فإن المعالجات الطبية التي اقترحت
لمعالجة الأورام العضلية تتضمن على تنوع من الاستيرويدات على سبيل المثال
إسترويدات مولدة للذكورة دنazol و جسترينون ، مضادات Gn Rh و
بروجستوجينات ، وبذلك فإن تناول غالبا يأتي بمصاحبة تنوع من التأثيرات الجانبية
الخطيرة .

٥

١٠

١٥

٢٠

كل ما يمكن القول عنه يتعلق بمعالجة الأوراما لعضلية الملساء في الرحم و التهاب بطان الرحم يطبق بالمثل للأمراض النسائية الحميدة الأخرى ، بنحو ملحوظ العضال الغدي ، غزارة الطمث و النزف الرحمي . تلك الأمراض النسائية الحميدة كلها حساسة للإستروجين و تعالج بطريقة قابلة للمقارنة كما وصف هنا من قبل فيما يختص بالأورام العضلية الملساء في الرحم و التهاب بطان الرحم . المعالجة الصيدلية المتوفرة ، وعلى أية حال ، تعاني من نفس العوائق الغالبة ، أي ، أنها لا تستمر متى تصبح التأثيرات الجانبية أكثر خطورة عن الأعلاض المراد معالجتها و عودة ظهور الأعراض بعد توقف المعالجة .

حيث أن كل من الحالات المرضية الخبيثة والحميدة المذكورة سلفا كلها تعتمد على بيتا ١٧-إستراديول ، اختزال التركيز الداخلي للبيتا ١٧-إستراديول في النسيج التابع سوف تنتج تكاثر ضعيف أو مختزل في خلايا بيتا ١٧-إستراديول في الأنسجة المذكورة . لذلك ، يمكن أن يستنتج أن المثبطات الاختيارية لإنزيم البيتا ١٧-إستراديول تعتبر مناسبة جيدا لاستعمالها لاتلاف الإنتاج الباطني للإستروجينات ، وبصفة خاصة بيتا ١٧-إستراديول ، في الأورام العضلية ، التهاب بطان الرحم ، العضال الغدي ، نسيج بطان الرحم . الاستعمال لمركب يعمل كمثبط اختياري على بيتا ١٧-إتش اس دي ١ الذي يحفز بتمايز التفاعل المختزل سوف ينتج تركيز مختزل بينخلوي في الإستراديول حيث أن التحول المختزل للإسترون إلى الإستراديول المنشط يختزل أو يكبت (يثبط) . لذلك ، فإن المثبطات العكسية أو الغير عكسية من البيتا ١٧-إتش اس دي ١ يمكن أن تلعب دورا مميزا في المعالجة الوقائية و/أو معالجة الهرمون الاستيرويدي ، وبصفة خاصة الأمراض أو الحالات المرضية التي أساسها بيتا ١٧-إستراديول . علاوة على ذلك ، فإن المثبطات العكسية أو الغير

عكسية من بيتا١٧-إتش إس دي ١ يجب ألا تتضمن على أو فقط فعاليات الربط بالعوامل المضادة فسيولوجيا لمستقبل الإسترواديول ، وبصفة خاصة مستقبل الإستروجين من تحت النوع ألفا ، حيث أن الربط بالعوامل المضادة فسيولوجيا من مستقبل الإستروجين سوف تؤدي إلى التنشيط ولذلك -عن طريق التنظيم لتنوع من الجينات-للتكاثر و التمايز للخلية المستهدفة . على النقيض ، فإن العوامل المضادة من مستقبل الإستروجين ، ما تعرف بمضادات الإستروجينات ، ترتبط بتنافس مع مستقبل بروتيني خاص لذلك تمنع وصول الإستروجينات الباطنية لموضع الربط الخاصة بها . حاليا ، فقد وصف في الدراسة أن العديد من الأمراض الخبيثة مثل سرطان الثدي ، كرسينومة البروستاتا ، سرطان المبيض ، سرطان الرحم ، سرطان خلايا بطان الرحم ، و فرط تنسج خلايا بطان الرحم يمكن أن تعالج عن طريق تناول المانع الاختياري بيتا١٧-إتش إس دي . علاوة على ذلك ، فإن المانع الاختياري بيتا١٧-إتش إس دي يمكن أن يصبح مفيدا لمنع الأورام السرطانية المعتمدة على الهرمون المذكور سلفا ، بصفة خاصة سرطان الثدي .

إن العديد من المانعات العكسية وغير العكسية من إنزيم بيتا١٧-إتش إس دي ذات المنشأ الإستيرويدي وغير الإستيرويدي تعتبر معلومة من خلال الدراسة . الخصائص لتلك الجزيئات المانعة ، التي يمكن أن تتضمن أساسيا على قوام أو بنية قالب تشبه العامل المشترك ، قد دونت في الدراسة (نقحت في : Poirier D) (٢٠٠٣) كور ميد كيم . ١٠٠ : ٤٥٣-٧٧) .

العنصر الإضافي المميز جيدا من عائلة بيتا١٧-إتش إس دي عبارة عن إنزيم من النوع بيتا١٧-إتش إس دي ٣ بيتا١٧-إتش إس دي ٣ يتضمن على سمة مميزة بالمقارنة مع بيتا١٧ إنش إس دي الأخرى ، لقد اكتشف أنه ينتج حصريا في الخصية

، بينما الإنزيمات المتساوية الأخرى تنتج باتساع أكبر في أنسجة عديدة . بيتا١٧-
 إتش إس دي ٣ له دورا حرجا في التحضير الحيوي لمولدات الذكورة . وهي تحول
 (A) ٣،١٧-one-androstene-٤ إلى تستوستيرون (T) . التميز البيولوجي
 للبيتا١٧-إتش إس دي ٣ يمثل أهمية فسيولوجية لا يمكن إنكارها . لقد وجد أن
 الطفرة في الجينات بالنسبة لبيتا١٧-إتش إس دي ٣ توجد إلى تكون مختزل في
 التستوستيرون (T) في خصية جنينية و بالتالي لمرض الانسان بيني الجنس الملقب
 بمرض الخنثة الكاذبة لدي الذكور (جيسلر دبليو إم و زملاؤه (١٩٩٤) نات جينيت
 ٧ : ٣٤ - ٩) .

فيما يختص بأعراض سرطان البروستاتا ، فإن الخلايا السرطانية الأولية غالبا
 تستبقي استجابتها لمولدات الذكورة (الأندروجينات) في تنظيم التوالد ، التمايز ، و
 الموت الخلوي المبرمج لفترة زمنية معينة . حاليا ، فإن الحرمان من الأندروجين
 يمثل المعالجة الهرمونية الموضعية الفعالة فقط المتوفرة لسرطان البروستاتا .
 التطور في المانعات الاختيارية ضد بيتا١٧-إتش إس دي يمثل تقارب علاجي جديد
 لمعالجة الأمراض المولدة للذكورة (الأندروجينية) (لابري وزملاؤه (٢٠٠٠) ،

Trends Endocrinol Metab ، ١١ : ٤٢١-٧) . علاوة على ذلك ، فإن أوفلين
 وزملاؤه ، أبلغ أن the depot GnRH analogue fails ، تقريبا في ٢٠ % من
 الحالات ، لتحقيق معدلات من الخصي وفقا للتستوستيرون في الرجال (أوفلين إم
 جي و كورنوم (٢٠٠٠) ، J Urol ، ١٦٤ : ٧٢٦-٩) . لكي يتم تحسين معدل
 الاستجابة للمعالجة الهرمونية للرجال ذوو سرطان البروستاتا فإنه يمكن أن يصبح
 هاما للمنع الاختياري للفعالية الخصيوية للبيتا١٧-إتش إس دي . بالإضافة إلى

سرطان البروستاتا ، فإن العديد من الأمراض الأخرى الحساسة للأندروجين ، أي ،

الأمراض التي بدؤها أو تقدمها يساعد عن طريق الفعالية المولدة للذكورة ، يمكن أن يعالج التثبيط الاختياري لفعالية بيتا١٧-إتش إس دي ٣ . تلك الأمراض تتضمن على ولكن لن تحدد بذلك ، على فرط التنسج الحميد في البروستاتا ، التهاب البروستاتا ، حب الشباب ، السيلان الدهني ، الشعرانية (لدى النساء) ، الصلع المولد للذكورة ، البلوغ المبسر ، فرط التنسج الغدي ، و متلازمة تعدد الكيسات في المبيض . علاوة على ذلك ، بالأخذ في الاعتبار الحقيقة بأن بيتا١٧-إتش إس دي ٣ يوجد بصفة أساسية في الخصية ، التطور للمانعات القوية يمكن أن يكون ذا أهمية لغلق مولدة المني و كعامل مضاد للخصوبة لدى الذكور .

العديد من المثبطات العكسية و غير العكسية من الإنزيمات بيتا١٧-إتش إس دي ٣ ذات المنشأ الإستيرويدي أو غير الإستيرويدي تعتبر معلومة في المجال . الخصائص لتلك الجزيئات المانعة أبلغت في الدراسة (نقحت في : Poirier D : ٢٠٠٣ ، Med Chem ١٠ : ٤٥٣-٧٧) . مثلا ، البراءة الأمريكية رقم ٦٥٤١٤٦٣ تناقش مانعات مشتقة من الأندروستيرون لأجل بيتا١٧-إتش إس دي ٣ . تلك المستقات حضرت عن طريق كيمياء متوازية للحالة صلبة وحالة سائلة و بعض من تلك المركبات بين ٢-١٨ ضعف فعالية مانعة أعلى عما للقوام الطبيعي من الإنزيم ، ديون ، يستعمل ذاته كمانع . علاوة على ذلك ، فإن طلب البراءة الدولية رقم ٠١/٤٢١٨١ تناقش بنزيل تترالينات ، البنية الكيميائية لها تختص إلى phytoestrogen biochanin ، كمانعات بيتا١٧-إتش إس دي ٣ . علاوة على ذلك ، فإن طلبات البراءات الدولية رقم ٣٢٧٢٤ / ٩٨ ، ٣٠٥٥٦ / ٩٨ ، و ١٢٥٤٠ / ٩٩ تناقش مشتقات تترالون ، بنزوبيران و بنزوفورانون ، التي تتضمن على فعالية مثبطة لبيتا ١٧-إتش إس دي ، لمعالجة الأمراض الحساسة للهرمون .

يتم معالجة بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجينات ميكروزومي من بطان رحم بشري و مشيمة (يرمز إليها بيتا١٧-إتش إس دي من النوع رقم ٢ أو بيتا١٧-إتش إس دي ٢) كلونيا عن طريق إنتاج الكلونات ، ووجد بأنها مساوية التنشيط باستعمال مولدات الذكورة و الإستروجينات كقوامات للأكسدة (أمدرسون إس (١٩٩٥) ، J. Steroid Biochem. Molec. Biol., ٥٥ : ٥٣٣-٥٣٤) .المأشوب بيتا١٧-إتش إس دي ٢ يحول النشاط بنحو عالي للبيتا١٧-هيدروكسي إستيرويدات على سبيل المثال إسترايول (E٢) ، تستوستيرون (T) ، و ديهيدروتستوستيرون (DHT) إلى الصور كيتو الخامدة . بالاضافة ، البيتا١٧-إتش إس دي ٢ يمكن ، لمدى أقل ، أن يحول أيضا بيتا٢٠-هيدروكسي بروجيسترون (P) . التوزيع النسيجي المتسع سويا مع الفعالية السائدة للأكسدة للبيتا١٧-إتش إس دي ٢ تقترح بأن الإنزيم يمكن أن يلعب دورا أساسيا في خمد الفعالية للبيتا١٧-هيدروكسي إستيرويدات ، منتجة تأثير هرموني جنسي مقلل في الأنسجة لمستهدفة . بين دونج و زملاؤه الفعالية المميزة لبيتا١٧-إتش إس دي ٢ في بانيات عظام بشرية مستتبّة و خلايا سركومة إم جي ٦٣ و تي إي ٨٥ تماثل بانية العظام ، ولكن ليس في SaOS-٢ (دونج وزملاؤه ، J. Bone Min. Res.(١٩٩٨) : ١٣ : ١٥٣٩-١٥٤٦) . الفعالية للتحويل البيئي من إي ١ E١ إلى إي ٢ E٢ ، T إلى A ، و DHT إلى A عن طريق الخلايا العظمية يمكن لذلك أن تمثل الآلية الهامة للتنظيم الموضوعي لمصدر بينخلوي ليجاندي لمستقبلات الإستروجين و الأندروجين في الخلايا بانية العظم و الخلايا الأخرى الحساسة للإستيرويدات . هذا التعديل لمعدلات الاستيرويد يمكن أن يوظف لتنوع واسع من الدلائل ، بماف يها مايلي : لمنع و معالجة تخلخل العظام ، لمعالجة سرطان المبيض ، لمعالجة سرطان الثدي ، لمعالجة

سرطان بطان الرحم ، لمعالجة التهاب بطان الرحم ، لمعالجة سرطان البروستاتا و/أو لمعالجة فقد الشعر الناشيء عن مولدات الذكورة (الأندروجين) .

إن العديد من المانعات العكسية أو غير العكسية من الإنزيمات بيتا١٧-إتش إس دي ٢ ذات المنشأ الاستيرويدي أو غير الاستيرويدي تعتبر معلومة من الدراسة .
الخصائص لتلك الجزيئات المانعة أبلغت في الدراسة (نقحت بواسطة :- Poirier D (٢٠٠٣) Curr Med Chem (١٠ : ٤٥٣-٧٧) . بالاضافة ، فإن طلب البراءة الدولية رقم ٠٢ / ٢٦٧٠٦ يناقش مانعات بيتا١٧-إتش إس دي ٢ ذات منشأ غير إستيرويدي .

بعض مشتقات thienopyrimidinones التي وصفت لكونها مفيدة في المعالجة قد نوقشت فعليا في الدراسة . نشرة البراءة الألمانية دي ٢٤١١٢٧٣ (شيرينج إيه جي) تناقش المركبات المتضمنة على فعالية مضادة للالتهاب . منهاس و زملاؤه ، وصفوا التحضير و الفعالية المضادة للالتهاب لبعض من thienopyrimidinones مستبدلة (منهاس و زملاؤه (١٩٧٢) ، J Med Chem ١٥ (١) : ١٠٦-٧) . كابوستينا و زملاؤه ، وصفوا تحضير الفعالية المضادة للبكتيريا و المعالجة الكيميائية أو الفعالية المضادة للأنايب لبعض مركبات ثاينوبيريميدينون مستبدلة (كابوستينا و زملاؤه (١٩٩٢) ، Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal ٢٦ (١) : ٥٦ -٧ ؛ وكابوستينا و زملاؤه (١٩٩١) ، Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal ٢٥ (٧) ٣٨-٩) .

علاوة على ذلك ، فإن المشتقات الأخرى والمتنوعة من Thienopyrimidinones وصفت ولكنها لن تختص بأية استعمال طبي . مثلا ، فإن المركبات ١ ، ٢ ، ٧ ، ٨ ، ٩ ، ١٠ ، ١١ ، ١٣ ، من ٤-oxo-١٣-octahydro-١٣، ١١، ١٠، ٩، ٨، ٧، ٢، ١،

(phenylthio)-[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٣-carboxaldehyde (تسجيل رقم ٨-٤٢-٣٣٣٧٧٤) و -١٣,١١,١٠,٩,٨,٧,٢,١

octahydro-١٣-oxo-٤-(chloro)-[١]benzothieno-

[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٣-carboxaldehyde (تسجيل رقم

٢٩٩٩٦٢-٦٠ - صفر) تتوافر تجاريا ، نوقش أيضا مركبات ثاينو بيريميديونات

إضافية مستبدلة ، نوقشت فعليا ، مثلا ، -٤-octahydro-١٣,١١,١٠,٩,٨,٧,٢,

hydroxy-[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepin-١٣(٧H)-

one (تسجيل رقم ٨-٢٦-٣٣٣٧٧٤) ؛

٢,٣,٨,٩,١٠,١١-hexahydro-[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-

a]azepine-٤,١٣(١H,٧H)-dione

(تسجيل رقم ٨-٨٠-١٤١٥٨١) ؛

٢,٣,٨,٩-Tetrahydro[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrrolo[١,٢-

a]pyrimidine-٦,١٠(١H,٧H)-dione

(تسجيل رقم ٩-٨١-١٤١٥٨١) ؛

٨,٩,١٠,١١-tetrahydro-٤-hydroxy-

[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepin-١٣(٧H)-one

(تسجيل رقم ١-١٩-٣٣٣٧٨٠) ؛

٣-Butyl-٢,٧-dimethyl-٤b,٥,٦,٧,٨,٨a-hexahydro-٣H-

benzo[٤,٥]thieno[٢,٣-d]pyrimidin-٤-one

(تسجيل رقم ٤-٨٠-٣٩٦٢٥) ؛

٥

١٠

١٥

٢٠

١,٢,٣,٤,٥,٨,٩,١٠,١١,١٢-Decahydro-١٤H-cyclohepta[٤',٥']thieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido-[١,٢-a]azepin-١٤-one-٤-oxime

(تسجيل رقم ٧-٥٩-٢٩٩٩٦٢) ؛

١,٢,٣,٤,٥,٨,٩,١٠,١١,١٢-Decahydro-١٤H-cyclohepta[٤',٥']thieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido-[١,٢-a]azepin-١٤-one-٣-oxime

(تسجيل رقم ٧-٣١-٢٩٦٧٩٨) ؛

١,٢,٣,٤,٧,٩,١٠,١٢-Octahydro-١٢-oxo-٨H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidine-٧-carboxylic acid ethyl ester

(تسجيل رقم ٣٢٩٠٥٩-٦٩-صفر) ؛

١,٢,٣,٤-Tetrahydro-١٢H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidin-١٢-one, and

(تسجيل رقم ٩-٠٧-٦٠٩٤٣) ، و

٣-Methyl-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro-[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido-[١,٢-a]azepin-١٣(١H)-one

(تسجيل رقم ٦٧٧٣٢٠-١٤-٨) .

على أية حال ، ووفقا لمعرغة المخترعين ، فإن أي من المركبات المعلومة الموصوفة سلفا لم يتم وصفه بأنه مفيد لمعالجة و/أو منع المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الاستيرويدي ، وبصفة خاصة المرض أو ا لحالة المرضية

المعتمدة على الهرمون الاستيرويدي المتطلبة لتنشيط الإنزيم بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز (إتش إس دي ١٧) من النوع ١ ، النوع ٢ أو النوع ٣ .
 هناك حاجة لتطوير المركبات التي تعتبر مانعة اختياريًا للإنزيم بيتا١٧-إنش إس دي ١ ، بيتا١٧-إنش إس دي ٢ و/أو بيتا١٧-إنش إس دي ٣ ، بينما يفشل في منع العناصر الأخرى من عائلة بروتين بيتا١٧-إنش إس دي ، أو العوامل الحفازة الأخرى لانحلال أو تنشيط الاستيرويدات الجنسية . بصفة خاصة ، يهدف الاختراع الحالي لتطوير مانعات اختيارية من الإنزيم بيتا١٧-إنش إس دي ١ ، وذلك بالإضافة إلى المركبات المتضمنة على ألفة ربط مضادة فسيولوجية نقية أو بدون ألفة لمستقبل الإستيروجين (كمن الأنواع التحتية ألفا وبيتا) .

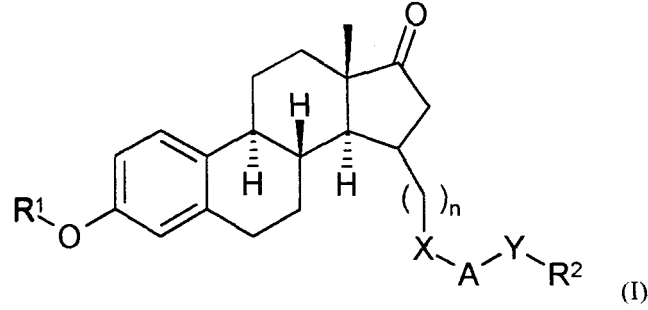
ملخص الاختراع

لذلك ، يهدف الاختراع الحالي تطوير مانعات جديدة من الإنزيم بيتا١٧-إنش إس دي ١ و بيتا١٧-إنش إس دي ٢ ، التي تتضمن على خصائص فارماكولوجية قيمة و التي تعتبر مناسبة لمعالجة الأمراض أو الحالات المرضية المعتمدة على الإستيروجين . يهدف الاختراع الحالي أيضا إلى تطوير مانعات جديدة من الإنزيم بيتا١٧-إنش إس دي ٣ ، التي تتضمن على خصائص فارماكولوجية قيمة و التي تعتبر مناسبة لمعالجة الأمراض و الحالات المرضية المعتمدة على الأندروجين .

لقد اكتشف أن مشتقات thiophenepyrimidinone وفقا للاختراع الحالي تعتبر قيمة للمعالجة ، وبصفة خاصة لمعالجة أو منع المرض أو ا لحالة المرضية الهرمونية الاستيرويدية ، على سبيل المثال المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الاستيرويدي التي تتطلب منع الإنزيمات بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز (إتش إس دي) . وبصفة خاصة ، فإن المركبات وفقا للصيغة رقم ١

تمثل مانعات قوية للأنزيم بيتا ١٧-إتش إس دي ١ ، بيتا ١٧-إتش إس دي ٣ ، و /أو بيتا ١٧-إتش إس دي ٢ و تختص بخصائص فارماكولوجية قيمة لمعالجة و/أو المعالجة الوقائية للأمراض أو الحالات المرضية الإستيرويدية الخبيثة على سبيل المثال سرطان الثدي ، كرسينومة البروستاتا ، سرطان المبيض ، سرطان الرحم ، سرطان بطانا لرحم و فرط تنسج بطن الرحم ، ولكن أيضا لمعالجة و/أو المعالجة الوقائية للأمراض أو الحالات المرضية الاستيرويدية الحميدة على سبيل المثال التهاب بطانا لرحم ، تليف الرحم ، ورم العضلة الملساء في الرحم ، العضال الغدي adenomyosis ، غزارة الطمث menorrhagia ، النزف الرحمي metrorrhagia ، وعسر الطمث dysmenorrhea ، فرط التنسج الحميد في البروستاتا ، التهاب البروستاتا ، حب الشباب ، السيلان الدهني ، الشعرانية ، الصلع لدى الذكور ، البلوغ المبتر ، فرط التنسج الغدي ، متلازمة تعدد أكياس المبيض ، أو خلل الجهاز البولي . الأمراض الإستروجينية الأخرى التي يمكن أن تعالج و/أو تمنع بكمية فعالة من مركب الاختراع الحالي عبارة عن التصلب المتعدد ، التهاب المفاصل الروماتيزمي ، مرض الزهيمر ، سرطان القولون ، جروج نسيجية ، تجاعيد البشرة و الكتاركتا (إعتام عدسة العين) . علاوة على ذلك ، فإن مركبات الصيغة رقم ١ تعتبر مفيدة لمنع و معالجة تخلخل العظام ، و لانسداد مولدة المنى و كعامل مضاد للخصوبة في الذكور .

طبعا ، فإن الاختراع الحالي يختص بمركب يتضمن على الصيغة لتركيبية التالية I



أو ملح مشتق منه مقبول صيداليا ، حيث

١- X تمثل

أ- رابطة ،

ب- NR³ ،

٢- A تمثل

أ- CO أو

ب- بشرط أن X تمثل NR³ ، A تمثل -SO₂- ؛

Y تمثل

أ- NR⁴ ،

ب- أكسجين بشرط أن X تمثل رابطة أو -NR³ ،

ج- رابطة ،

د- -NH-SO₂- ، بشرط أن X تمثل -NR³ و A تمثل -CO- ،

هـ - -NH-SO₂-NR⁴ ، بشرط أن X تمثل أكسجين ، أو

و - -NH-NR⁴ ، بشرط أن X تمثل رابطة ؛

أو

٢ - X-A-Y - سويا تمثل -O- ؛

وحيث أن

٥

١٠

١٥

R١ و R٢ على حدة تختار من :-

أ- هيدروجين ،

ب- الكيل (١-٦ ذرة كربون) ، الذي يستبدل اختياريًا بهالوجين ، نيتريل

، -OR٦ ، -SR٦ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل المذكورة يصل لثلاث

بدائل محل الهالوجين ، و حتى إثنين لأي توافق من الهالوجين المذكور ،

نيتريل ، -OR٦ أو -SR٦ ، أجزاء -COOR٦ ،

ت- فينيل ، والذي يستبدل اختياريًا بواسطة هالوجين ، نيتريل ، -OR٦ ،

-SR٦ ، R٦ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى برهالو

محل الهالوجين ، و حتى إثنين لأي توافق من الهالوجين المذكور ، نيتريل ،

-OR٦ ، -SR٦ ، R٦ أو أجزاء -COOR٦ ،

ث- ألكيل (١-٤ ذرة كربون)-فينيل ، والتي فيها جزء الألكيل يستبدل

اختياريًا بحتى ثلاث هالوجينات ، و جزء الفينيل يستبدل اختياريًا

بهالوجين، نيتريل ، ، -OR٦ ، -SR٦ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل

المذكورة يصل لثلاث بدائل محل الهالوجين ، و حتى إثنين لأي توافق من

الهالوجين المذكور ، نيتريل ، -OR٦ أو -SR٦ ، أجزاء -COOR٦ ،

R٢ و R٤ تختار على حدة من :-

أ- هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل

أكسجين أو رابطة ، ومن ثم فإن R٢ تمثل هيدروجين ؛

ب- ألكيل مستبدل اختياريًا ؛

ت- أسيل مستبدل اختياريًا ، بشرط أن Y تمثل -NH-NR٤- ،

ث- أريل مستبدل اختياريًا ،

ج- أريل مخلط مستبدل اختياريًا ، و

ح- ألكيل مخلط حلقي مستبدل اختياريًا ،

أو ، بشرط أن

Y تمثل $-NR^4-$ ، $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR^4-$

R_1 و R_2 تشكل سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R_1 و R_2 تتصلان ، حلقة مخلطة التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة جزئيا ، أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات اضافية مخلطة مختارة من النيتروجين ، الأكسجين ، أو السلفور ، عدد ذرات النيتروجين الإضافية تصبح صفر ، ١ ، ٢ أو ٣ و عدد ذرات الأكسجين والسلفور كل يمثل صفر ، ١ أو ٢ ، و حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من نظام حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا ؛

R_6 يمثل هيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون)

مهلجن ؛ و

n تمثل صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ ، حيث ، عندما X تمثل $-NR^3-$ أو

أكسجين ، ومن ثم فإنها لا تساوي صفر .

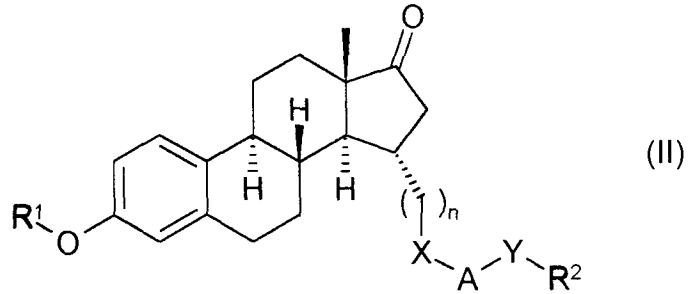
وفقا لمثال اضافي فإن الاختراع الحالي يختص بمركب من الصيغة العامة I ، حيث

أن X-A-Y تمثل سويا

- (a) $-CO-NR^4-$
- (b) $-CO-O-$
- (c) $-CO-$
- (d) $-CO-NH-NR^4-$
- (e) $-NR^7-CO-NR^4-$
- (f) $-NR^7-CO-O-$
- (g) $-NR^7-CO-$
- (h) $-NR^7-CO-NH-SO_2-$

- (i) $-NR^{\bar{r}}-SO_2-NR^{\bar{r}}-$
(j) $-NR^{\bar{r}}-SO_2-O-$
(k) $-NR^{\bar{r}}-SO_2-$
(l) $-O-CO-NR^{\bar{r}}-$
(m) $-O-CO-$
(n) $-O-CO-NH-SO_2-NR^{\bar{r}}-$, or
(o) $-O-$

وفي مثال اضافي ، فإن الاختراع الحالي يختص بمركب يحمل الصيغة لعامة ١ ،
والتي تمثل اختياريًا إينانتيومير نقي متضمن على الصيغة ٢



أو ملح مشتق منها مقبول فسيولوجيا

وفي مثال آخر ، فإنها تختص بمركب من الصيغة ١

، حيث أن

R^1 و R^2 تختار على حدة من :-

أ- هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل

أكسجين أو رابطة ، ومن ثم فإن R^2 لا تمثل هيدروجين ؛

ب- ألكيل (١-١٢ ذرة كربون) ، مستبدل اختياريًا بحتى ٥ بدائل مختارة

على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ثيول ، نيتريل

، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أريل الكيلوكسي ، أمينو ، أميدو ، ثيوألكيل ،

أريلثيو ، أريل ألكيل ثيو ، سلفمامويل ، سلفوناميد ، أسيل ، كربوكسيل ،

أسيل أمينو ،

أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من

halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy,

carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-

C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl

٥

أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللتان تتصلان بذرات الكربون المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخططة ، على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛

١٠

أريل مخطط ، حيث أن الأريل المخطط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،

(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-

(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-

C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₆)-alkyl and

١٥

aryl

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة

من المجموعة المكونة من hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated

(C₁-C₆)alkyl and halogenated (C₁-C₆)alkoxy و

ألكيل مخطط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخطط تستبدل اختياريًا بحتى

٢٠

٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

oxo. (C₁-C₈)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₈)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₈)alkoxy, carboxyl-(C₁-

C₈)-alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy.

(C₁-C₈)-alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino.

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من

المجموعة المكونة من

٥

hydroxyl, halogen, (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoxy, halogenated (C₁-C₈)-alkyl, and

halogenated (C₁-C₈)-alkoxy);

ت- أسيل $-(C=O)-R'$ ، حيث أن R' تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤)

ذرة كربون) ، أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط

ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ؛

١٠

حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر

الأريل بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل

، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل

(١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛

ث - أريل

١٥

حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة

المكونة من

halogen, hydroxyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl, halogenated (C₁-C₈)alkyl, halogenated (C₁-

C₈)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₈)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl.

aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₈)alkylthio, arylthio,

٢٠

arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl

أو

حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بـ ٣ ذرات كربون متجاورة وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور ، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛

هـ - أريل مخلط

حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₆)-alkyl and aryl

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ؛ أو

و - ألكيل مخلط حلقي ،

حيث أن الألكيل الحلقي المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

oxo, (C₁-C₆)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₆)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)-alkyl,

thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)-alkylthio,

arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino.

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

of hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, halogenated (C₁-C₆)-alkyl, and halogenated

(C₁-C₆)-alkoxy;

أو حيث ، بشرط أن

Y تمثل $-NR^4-$, $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR^4-$,

R₂ و R₄ تشكل سوياً مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R₂ و R₄ تتصلان ، حلقة مخلطة

التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة

جزئياً ، أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات إضافية مخلطة مختارة

من النيتروجين ، الأكسجين ، أو الكبريت ، عدد ذرات النيتروجين الإضافية تصبح

صفر ، ١ ، ٢ ، أو ٣ و عدد ذرات الأكسجين والكبريت كل يمثل صفر - ٢ ، و

حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من نظام حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو

النظام الحلقي يستبدل اختياريًا بواسطة

١- حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

(C₁-C₆)-alkyl, halogen, hydroxyl, carboxyl, thiol, nitrile, (C₁-C₆)-alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)-alkyl,

aryloxy, arylalkyloxy, amino, amido, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sulfamoyl, sulfonamide.

aryl, aryl-(C₁-C₆)-alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl

حيث مجموعة الألكيل (١-٨ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا بثلاث بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أو الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهجنة ،
وبذلك فإن سلسلة الألكيل تستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من

halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl

أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللذان تتصلان بذرات الكربون المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛

أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،

(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₆)-alkyl and

aryl

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من hydroxyl, halogen, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halogenated (C₁-C₄)alkyl and halogenated (C₁-C₄)alkoxy و

ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

oxo, (C₁-C₄)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₄)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₄)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino.

وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

hydroxyl, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, halogenated (C₁-C₄)-alkyl, and halogenated (C₁-C₄)-alkoxy);

ث- أسيل $-(C=O)-R'$ ، حيث أن R' تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤) ذرة كربون) ، أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ؛

حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر الأريل بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛

وحيث أن n تمثل

أ (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ ، بشرط أن X تمثل -NR₃ - أو أكسجين أو

ب) صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، أو ٥ ، بشرط أن X تمثل رابطة .

(VIII) - $(CH_2)_{n-1}-(R^1-heterocycle)$ حيث أن n هي كما حدد سلفا و أن R^1

heterocycle تختار من مجموعة مكونة من مورفولينيل ، ثيومورفولينيل ،

ثيومورفولينيل S-أكسيد ، ثيومورفولينيل S,S-ثاني أكسيد ، بيبيرازينيل ،

هوموبيبيرازينيل ، بيرروليدينيل ، بيررولينيل ، تتراهيدروبيرانيل ، بيبيريدينيل ،

رباعي هيدروفورانيل ، هوموبيبيريدينيل ، هومومورفولينيل ،

هوموثيومورفولينيل ، هوموثيومورفولينيل S,S-ثاني أكسيد ، أوكسازولينونيل ،

ثنائي هيدروبيرازوليل ، ثنائي هيدروبيريميدينيل ، ثنائي هيدروفوريل ، ثنائي

هيدروبيرانيل ، رباعي هيدروثاينيل S-أكسيد ، رباعي هيدروثاينيل S,S-ثاني

أكسيد ، و هوموثيومورفولينيل S-أكسيد حيث أن المجموعة $R^1-heterocycle$ ترتبط

بأي ذرة من المجموعة الأم $R^1-heterocycle$ مستبدلة بهيدروجين بحيث أن الرابطة

الجديدة من المجموعة $R^1-heterocycle$ تستبدل ذرة الهيدروجين و رابطتها ، حيث أن

الحلقة المخلطة تستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين ، ثلاثة أو أربعة من :-

١- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاث

بدائل مختارة من مجموعة مكونة من ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور

، كلور ، بروم ، يود ، -OH ، -SH ، ، -NR¹-a R¹-b ، حيث أن R¹-a و R¹-b هما

كما حدد سلفا ، -C≡N ، -CF₃ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ،

٢- ألكنيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو ٢ رابطة ثنائية ،

اختياريًا يستبدل بواحد ، إثنين أو ثلاث بدائل ، مستبدلة اختياريًا بواحد ، إثنين أو

ثلاثة بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، ،

٥

١٠

١٥

٢٠

- CF_r ، ألكوكسي مكون من ٣-١ ذرة كربون ، R₁-b ، NR₁-a - حيث أن R₁-a و R₁-b عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
- ٣-ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية مستبدلة اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، -CF_r ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، NR₁-a -
- ٥ R₁-b حيث أن R₁-a و R₁-b عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
- ٤-فلور ، كلور ، بروم و يود ،
- ٥-ألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
- ١٠ ٦-ألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة من فلور ،
- ٧-NR_{N-r} R_{N-r} حيث أن R_{N-r} و R_{N-r} كما حدد بأسفل ،
- ٨-OH ،
- ٩-C≡N- ،
- ١٥ ١٠- ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ، مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N- ،
- ١١- (ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون) -CO - ،
- ٢٠ ١٢-SO₂-NR_{1-a}R_{1-b} ، حيث أن R_{1-a} و R_{1-b} هم كما حدد سلفا ،
- ١٣-CO-NR_{1-a}R_{1-b} حيث أن R_{1-a} و R_{1-b} هما كما حدد سلفا ،

١٤- SO_٢ (ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون)

١٥- O = ، بشرط أنه عندما n تساوي صفر ، فإن R^{١-heteroaryl} لا ترتبط

بسلسلة الكربون عن طريق نيتروجين ؛

حيث أن R_٢ تختار من مجموعة مكونة من :-

١- هيدروجين ،

٥

٢- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ، مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة بدائل

مختارة من مجموعة مكونة من ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ،

بروم ، يود ، -OH ، -SH ، -C≡N ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، -CF_٢ ،

R^{١-b} -NR^{١-a} حيث أن R^{١-a} و R^{١-b} هما كما حدد سلفا ،

٣- (CH_٢)_{١-٤} - R_{٢-١} حيث أن R_{٢-١} عبارة عن R^{١-aryl} أو R^{١-heteroaryl} حيث أن R^{١-ary} و

١٠

R^{١-heteroaryl} هما كما حدد سلفا ،

٤- ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو ٢ رابطة ثنائية ،

اختياريًا يستبدل بواحد ، إثنين أو ثلاث بدائل ، مستبدلة اختياريًا بواحد ، إثنين أو

ثلاثة بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، -

CF_٢ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، -NR^{١-a} - R^{١-b} حيث أن R^{١-a} و

١٥

R^{١-b} عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

٥- ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية

مستبدلة اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من مجموعة مكونة من

فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، -CF_٢ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، -NR^{١-a}

R^{١-b} حيث أن R^{١-a} و R^{١-b} عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦

٢٠

ذرة كربون ،

٦- ألكيل حلقي (٣-٧ ذرة كربون) -، (CH₂)_n ، اختياريًا يستبدل بواسطة واحد ،
 إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، - ،
 CF_n ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، NR_{1-a} R_{1-b} - حيث أن R_{1-a} و R_{1-b}
 عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
 حيث أن R_n تختار من المجموعة المكونة من :-

١- هيدروجين ،

٢- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ، مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة بدائل
 مختارة من مجموعة مكونة من ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ،
 بروم ، يود ، -OH ، -SH ، -C≡N ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، -CF_n ،
 NR_{1-a} R_{1-b} - حيث أن R_{1-a} و R_{1-b} هما كما حدد سلفا ،

٣- (CH₂)_n - R₂₋₁ حيث أن R₂₋₁ عبارة عن R_{1-ary} أو R_{1-heteroaryl} حيث أن R_{1-ary} و
 R_{1-heteroaryl} هما كما حدد سلفا ،

٤- ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو ٢ رابطة ثنائية ،

٥- ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية ،

٦- ألكيل حلقي (٣-٧ ذرة كربون) -، (CH₂)_n ، اختياريًا يستبدل بواسطة واحد ،
 إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من مجموعة مكونة من فلور ، كلور ، -OH ، -SH ، -C≡N ، - ،
 CF_n ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، NR_{1-a} R_{1-b} - حيث أن R_{1-a} و R_{1-b}
 عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ، وحيث أن R_n و R_n
 تؤخذ سويا مع الكربون المتصلة به لتكون حلقة كربونية من ٣ ، ٤ ، ٥ ، ٦ و ٧
 ذرات كربون ، اختياريًا حيث أن ذرة كربون واحدة تستبدل بذرة مخلطة مختارة من

مجموعة مكونة من الأوكسجين ، السلفور ، -SO₂- ، -N R_{N-2} ، حيث أن R_{N-2} هي
كما حدد سلفا ؛

حيث أن R_N عبارة عن :-

(I) R_{N-1} - X_N حيث أن X_N تختار من مجموعة مكونة من :-

أ - -CO- ،

ب - -SO₂- ،

ت - (CR' R'')₁₋₂ حيث أن R' و R'' متماثلتين أو مختلفتين و عبارة عن هيدروجين
، و ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ،

ث - X_{N-1} - CO-(CR' R'')₁₋₂ حيث أن X_{N-1} تختار من مجموعة مكونة من أوكسجين
، سلفور ، و -NR' و R' و R'' هما كما حدد سلفا ،

ج- رابطة مفردة ؛

حيث أن R_{N-1} تختار من مجموعة مكونة من :-

(أ) R_{N-aryl} حيث أن R_{N-aryl} عبارة عن فينيل ، ١٠-نافثيل ، ٢-نافثيل ، تترالينيل ،

إميدانيل ، ثنائي هيدرونافثيل ، أو ٦ ، ٧ ، ٨ ، ٩-رباعي هيدرو-٥-يد-بنزو (a)

هبتيل حلقي ، اختياريًا مستبدل بواسطة واحد ، إثنين أو ثلاثة من البدائل التالي التي
يمكن أن تتماثل أو تختلف و :-

١- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ، مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة

بدائل مختارة من مجموعة مكونة من ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ،

كلور ، بروم ، يود ، -OH ، -SH ، -C≡N ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ،

٢. -CF₂ ، -NR_{1-a} R_{1-b} حيث أن R_{1-a} و R_{1-b} هما كما حدد سلفا ،

٢- OH- ،

٣- NO₂ ،

٤- فلور ، كلور ، بروم ، أو يود ،

٥- CO-OH - ،

٦- C≡N - ،

٥ ٧- (CH₂)₆₋₄-CO-NR₁-R₂ حيث أن R₁ و R₂ متماثلتين أو مختلفتين

وتختاران من مجموعة مكونة من :-

أ) هيدروجين ،

ب) الألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل ببديل واحد مختار من مجموعة

مكونة من :-

١٠ ١- OH ،

٢- NH₂ - ،

ت) ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل اختياريًا بواحد إلى ثلاث ذرات من

فلور ، كلور ، بروم ، يود ،

ث) ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

١٥ ج) (ألكيل مكون من ١-٢ ذرة كربون) - (ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة

كربون) ،

ح) (ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون) - O - (ألكيل مكون من ١-٣ ذرة

كربون) ،

خ) ألكيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين رابطة ثنائية ،

د) ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين رابطة ثلاثية ، ٢٠

ذ (سلسلة ألكيل مكونة من ١-٦ ذرة كربون به رابطة ثنائية واحدة ورابطة ثلاثية واحدة ،

(ر) $R_1\text{-aryl}$ - حيث أن $R_1\text{-aryl}$ هي كما حدد سلفا ،

(ز) $R_1\text{-heteroaryl}$ - حيث أن $R_1\text{-heteroaryl}$ هي كما حدد سلفا ،

(٨) $-(CH_2)_{0-3}-CO-(C_1-C_{12}\text{ alkyl})-$ ،

(٩) $-(CH_2)_{0-3}-CO-(C_2-C_{12}\text{ alkenyl})-$ به واحد ، إثنين أو ثلاث روابط ثنائية) ،

(١٠) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}\text{ alkynyl})-$ به واحد ، إثنين أو ثلاث روابط ثلاثية) ،

(١١) $-(CH_2)_{0-2}-CO-(C_3-C_7\text{ cycloalkyl})-$ ،

(١٢) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_2\text{-aryl}$ - حيث أن $R_2\text{-aryl}$ هي كما حدد سلفا ،

(١٣) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heteroaryl}$ - حيث أن $R_1\text{-heteroaryl}$ هي كما حدد سلفا ،

(١٤) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heterocycle}$ - حيث أن $R_1\text{-heterocycle}$ هي كما حدد سلفا ،

(١٥) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{0-4}$ - حيث أن R_{0-4} تختار من مجموعة مكونة من

مورفولينيل ، ثيومورفولينيل ، بيريدينيل ، بيريدينيل ، هومومورفولينيل S,S -

ثاني أكسيد ، بيررولينيل و بيرروليدينيل حيث أن كل مجموعة تستبدل اختياريًا

بواسطة واحد ، إثنين ، ثلاثة أو أربعة من ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

(١٦) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{0-5}$ - حيث أن R_{0-5} تختار من المجموعة المكونة من :-

(أ) ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

(ب) $-(CH_2)_{0-2}-R_2\text{-aryl}$ - حيث أن $R_2\text{-aryl}$ هي كما حدد سلفا ،

(ت) ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون محتوي على واحد أو إثنين من الروابط

الثنائية ،

(ث) ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون محتوي على واحد أو إثنين من الروابط
الثلاثية ،

(ج) ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

(ح) $-(CH_2)_{0-3}-(R_1\text{-heteroaryl})$ حيث أن $(R_1\text{-heteroaryl})$ هي كما حدد سلفا ،

١٧ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} هما كما حدد سلفا ،

١٨ - $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{ alkyl})$ ،

١٩ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}\text{ alkyl})$ ،

٢٠ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_7\text{ cycloalkyl})$ ،

٢١ - $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ or }R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل أو

تختلف و هي كما حدد سلفا ،

٢٢ - $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ or }R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ، حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل

أو تختلف و هي كما حدد سلفا ،

٢٣ - $-(CH_2)_{0-4}-N-CO-N(R_{N-5})_2$ حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل أو تختلف وهي

كما حدد سلفا ،

٢٤ - $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\text{ or }R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-5} يمكن أن

يتماثلان أو يختلفان و هم كما حدد سلفا ،

٢٥ - $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} يمكن أن يتماثلان أو يختلفان

وهم كما حدد سلفا ،

٢٦ - $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،

٢٧ - $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_8\text{ alkyl})$ ،

٢٨ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{CR}_{N-1}\text{Alkyl})_2$ - حيث أن R_{N-1} عبارة عن هيدروجين أو

ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ،

٢٩ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ - حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٠ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ - حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣١ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ - حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٢ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{R}_{N-5})_2-\text{COOH}$ - حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٣ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ - حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٤ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{ alkyl})_2$ - مستبدلة اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين ، ثلاثة

، أربعة أو خمسة من الفلور ،

٣٥ - ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

٣٦ - ألكنيل حلقي مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثنائية

المستبدلة اختياريًا بواسطة ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ، بروم ،

يود ، -OH ، -SH ، -C≡N ، -CF_٢ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ،

$-\text{NR}_1\text{NR}_2$ حيث أن R_1 و R_2 هما كما حدد سلفا ،

٣٧ - ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية

المستبدلة بواسطة ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ، بروم ، يود ،

-OH ، -SH ، -C≡N ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، $-\text{NR}_1\text{NR}_2$ حيث أن

R_1 و R_2 هم كما حدد سلفا ،

٣٨ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H or R}_{N-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ - حيث أن R_{N-5} و

R_{N-2} يمكن أن يتماثلان أو يختلفان و هما كما حدد سلفا ،

٣٩ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$ ،

(ب) $-R_N\text{-heteroaryl}$ حيث أن $-R_N\text{-heteroaryl}$ تختار من المجموعة

المكونة من بيريدينيل ، بيريميدينيل ، كينولينيل ، بنزوثنيل ، إندوليل ، إندولينيل ، بيريدازينيل ، بيرازينيل ، أيزوإندوليل ، أيزوكينوليل ، كينازولينيل ، كينوكسالينيل ،

فتالازينيل ، إيميدازوليل ، أيزوكسازوليل ، بيرازوليل ، أوكسازوليل ، ثيازوليل ، إندوليزينيل ، إندازوليل ، بنزوثنيازوليل ، بنزيميدازوليل ، بنزوفورانيل ، فورانيل ،

ثنيل ، بيروليل ، أوكساديازوليل ، ثياديازوليل ، تريازوليل ، تترازوليل ، أوكسازولوبيريدينيل ، إيميدازوبيريدينيل ، أيزوثنيازوليل ، نفتيريدينيل ، سينولينيل ، كربازوليل ، بيتا-كربولينيل ، أيزوكرومانيل ، كرومانيل ، رباعي

هيدروأيزوكينولينيل ، أيزوإندولينيل ، أيزو بنزوتتراهيدروفورانيل ، أيزو بنزورباعي هيدروثنيل ، أيزو بنزوثنيل ، بنزوكسازوليل ، بيريدوبيريدينيل ، بنزوتتراهيدروفورانيل ، بنزوتتراهيدروثنيل ، بيورينيل ، بنزوديوكسوليل ،

تريازينيل ، فينوكسازينيل ، فينوثنيازينيل ، بتريدينيل ، بنزوثنيازوليل ، إيميدازوبيريدينيل ، إيميدازوثنيازوليل ، ثنائي هيدروبنزأيزوكسازينيل ، بنزأيزوكسازينيل ، بنزوكسازينيل ، ثنائي هيدروبنزأيزوثنيازينيل ، بنزوبيرانيل ، بنزوثنوبيرانيل ، كومانيل ، أيزوكومانيل ، كرومونيل ، كرومانونيل ، بيريدينيل

N -أكسيد ، رباعي هيدروكينولينيل ثنائي هيدروكومانيل ، ثنائي هيدروأيزوكومانيل ، أيزوكومانيل ، بنزوديوكسانيل ، بنزوكيازولينونيل ، بيروليل N -أكسيد ، بيريميدينيل N -أكسيد ، بيريدانيل N -أكسيد ، بيرازينيل N -أكسيد ، كينولينيل N -أكسيد ، إندوليل N -أكسيد ، إندولينيل N -أكسيد ، أيزوكينولينيل N -أكسيد ، كينازولينيل N -أكسيد ، كينوكسازيلينيل N -أكسيد ، فتالازينيل N -أكسيد ، إيميدازوليل N -أكسيد ، أيزوكسازوليل N -

أكسيد ، أوكسازوليل N-أكسيد ، ثيازوليل N-أكسيد ، إندوليزينيل N-أكسيد ،
 إندازوليل-N-أكسيد ، بنزوثيازوليل N-أكسيد ، بنزيميدازوليل-N-أكسيد ،
 بيرروليل-N-أكسيد ، أكساديازوليل N-أكسيد ، ثياديازوليل N-أكسيد ،
 تريازوليل N-أكسيد ، تترازوليل N-أكسيد ، بنزوثيوبيرانيل S-أكسيد و
 بنزوثيوبيرانيل S,S-ثاني أكسيد ، حيث أن المجموعة $R_{N-heteroaryl}$ ترتبط عن
 طريق أي ذرة من المجموعة الأم $R_{N-heteroaryl}$ تستبدل بواسطة هيدروجين
 بحيث أن الرابطة الجديدة مع المجموعة $R_{N-heteroaryl}$ تستبدل ذرة الهيدروجين و
 رابطتها ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين ، ثلاثة أو
 أربعة من :-

١- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاث
 بدائل مختارة من مجموعة مكونة من ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور
 ، كلور ، بروم ، يود ، -OH ، -SH ، $C\equiv N$ ، $-CF_3$ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة
 كربون $-NR_{1-a}R_{1-b}$ حيث أن R_{1-a} و R_{1-b} هما كما حدد سلفا ،

٢- -OH ،

٣- -NO₂ ،

٤- فلور ، كلور ، بروم ، يود ،

٥- -CO-OH ،

٦- $-C\equiv N$ ،

٧- $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} متماثلين أو

مختلفين و يختاران من المجموعة المكونة من :-

(أ) هيدروجين ،

(ب) الكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل ببديل واحد مختار من مجموعة مكونة من :-

١- OH ،

٢- NH₂ ،

(ت) الكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون مستبدل اختياريًا بواحد إلى ثلاث ذرات من فلور ، كلور ، بروم ، يود ،

(ث) الكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

(ج) - (الكيل مكون من ١-٢ ذرة كربون) - (الكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون) ،

(ح) - (الكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون) - O - (الكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون) ،

(خ) الكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين رابطة ثنائية ،

(د) الكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين رابطة ثلاثية ،

(ذ) سلسلة الكيل مكونة من ١-٦ ذرة كربون به رابطة ثنائية واحدة ورابطة ثلاثية واحدة ،

(ر) -R₁-aryl حيث أن R₁-aryl هي كما حدد سلفا ،

(ز) R₁-heteroaryl حيث أن R₁-heteroaryl هي كما حدد سلفا ،

(٨) - (CH₂)_{٥-9}-CO-(C₁-C₁₂ alkyl) ،

(٩) - (CH₂)_{٥-9}-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl) به واحد ، إثنين أو ثلاث روابط ثنائية ،

(١٠) - (CH₂)_{٥-9}-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl) به واحد ، إثنين أو ثلاث روابط ثلاثية ،

(١١) - (CH₂)_{٥-9}-CO-(C₂-C₇ cycloalkyl) ،

- (١٢) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-aryl}$ حيث أن R_{1-aryl} هي كما حدد سلفا ،
- (١٣) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heteroaryl}$ حيث أن $R_{1-heteroaryl}$ هي كما حدد سلفا ،
- (١٤) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heterocycle}$ حيث أن $R_{1-heterocycle}$ هي كما حدد سلفا ،
- (١٥) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{0-4}$ حيث أن R_{0-4} تختار من مجموعة مكونة من مورفولينيل ، ثيومورفولينيل ، ببيرازينيل ، ببيريدنيل ، هومومورفولينيل ، هوموثيومورفولينيل ، هوموثيومورفولينيل - S ، هومومورفولينيل - S,S - ثاني أكسيد ، بيررولينيل و بيرروليدنيل حيث أن كل مجموعة تستبدل اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين ، ثلاثة أو أربعة من ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
- (١٦) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{0-3}$ حيث أن R_{0-3} تختار من المجموعة المكونة من :-
- ١٠ (أ) ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،
- (ب) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-aryl})$ حيث أن R_{1-aryl} هي كما حدد سلفا ،
- (ت) ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون محتوي على واحد أو إثنين من الروابط الثنائية ،
- (ث) ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون محتوي على واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية ،
- ١٥ (ج) ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،
- (ح) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-heteroaryl})$ حيث أن $(R_{1-heteroaryl})$ هي كما حدد سلفا ،
- ١٧ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{0-7}R_{0-2}$ حيث أن R_{0-2} و R_{0-3} هما كما حدد سلفا ،
- ١٨ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$ ،
- ١٩ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ،
- ٢٠ - $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ،

٢١- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H OR } R_{N-5})-\text{CO}-\text{O}-R_{N-5}$ حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل أو تختلف و هي كما حدد سلفا ،

٢٢- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H OR } R_{N-5})-\text{CO}-\text{N}(R_{N-5})_2$ ، حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل أو تختلف و هي كما حدد سلفا ،

٢٣- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CO}-\text{N}(R_{N-5})_2$ ، حيث أن R_{N-5} يمكن أن تتماثل أو تختلف وهي كما حدد سلفا ،

٢٤- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H OR } R_{N-5})-\text{CO}-R_{N-2}$ حيث أن R_{N-5} و R_{N-2} يمكن أن يتماثلان أو يختلفان و هم كما حدد سلفا ،

٢٥- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{N-2}R_{N-3}$ حيث أن R_{N-3} و R_{N-2} يمكن أن يتماثلان أو يختلفان وهم كما حدد سلفا ،

٢٦- $(\text{CH}_2)_{0-4}-R_{N-4}$ حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،

٢٧- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})_1$ ،

٢٨- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{N-2})_2$ حيث أن R_{N-2} عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ،

٢٩- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(R_{N-5})_2$ حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٠- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(R_{N-5})_2$ حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣١- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(R_{N-5})_2$ حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٢- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(R_{N-5})_2-\text{COOH}$ حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٣- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(R_{N-5})_2$ حيث أن R_{N-5} هي كما حدد سلفا ،

٣٤- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})_1$ مستبدلة اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين ، ثلاثة ، أربعة أو خمسة من الفلور ،

٣٥ - ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

٣٦-ألكينيل حلقي مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثنائية
المستبدلة اختياريًا بواسطة ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ، بروم ،
يود ، -OH ، -SH ، -C≡N ، -CF_٢ ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ،
حيث أن ^١R_{1-٥} و ^٢R_{1-٥} هما كما حدد سلفا ،

٣٧-ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به واحد أو إثنين من الروابط الثلاثية
المستبدلة بواسطة ألكيل مكون من ١-٣ ذرة كربون ، فلور ، كلور ، بروم ، يود ،
-OH ، -SH ، -C≡N ، ألكوكسي مكون من ١-٣ ذرة كربون ، حيث أن ^١R_{1-٥} و ^٢R_{1-٥}
هم كما حدد سلفا ،

٣٨ - (CH₂)_{٥-٤}-N(-H OR R_{N-٥})-SO₂-R_{N-2} حيث أن R_{N-5} و

R_{N-2} يمكن أن يتمثلان أو يختلفان و هما كما حدد سلفا ،

٣٩ - (CH₂)_{٥-٤}- C₃-C₇ cycloalkyl ،

(ت) R_{N-aryl}-W-R_{N-aryl} ،

(ث) R_{N-aryl}-W-R_{N-heteroaryl} ،

(ج) R_{N-aryl}-W-R_{N-1-heterocycle} حيث أن R_{N-heterocycle} هي كما

حدد سلفا كما في R_{1-heterocycle} المحددة سلفا ،

(ح) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-aryl} ،

(خ) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-heteroaryl} ،

(د) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-1-heterocycle} حيث أن R_{N-1-heterocycle}

هي كما حدد كما في R_{1-heterocycle} المحددة سلفا ،

(ذ) R_{N-heterocycle}-W-R_{N-aryl} ،

(ر) $R_N\text{-heterocycle-W-R}_N\text{-heteroaryl}$ ،

(ز) $R_N\text{-heterocycle-W-R}_N\text{-1-heterocycle}$ ،

حيث أن w عبارة عن

١ - $(\text{CH}_2)_{0-4}$ - ،

٢ - أكسجين ،

٣ - S(O)_{0-2} - ،

٤ - $\text{-N(R}_{N+5}\text{)}$ - حيث أن R_{N+5} هي كما حدد سلفا ، أو

٥ - -CO- ،

(II) $\text{-CO- (C}_1\text{-C}_{20}\text{ alkyl)}$ حيث أن الألكيل يستبدل اختياريًا بواسطة

واحد ، إثنين أو ثلاث بدائل مختارة من المجموعة المكونة من ،

(أ) -OH ،

(ب) ألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

(ت) ثيوألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

(ث) -CO-O-R_{N+8} حيث أن R_{N+8} عبارة عن هيدروجين ، ألكيل مكون

من ١-٦ ذرة كربون أو فينيل ،

(ج) $\text{-CO-NR}_{N+2}\text{R}_{N+3}$ حيث أن R_{N+2} و R_{N+3} متماثلين أو مختلفين و

هما كما حدد سلفا ،

(ح) -CO-R_{N+4} حيث أن R_{N+4} هي كما حدد سلفا ،

(خ) $\text{-SO}_2\text{- (C}_1\text{-C}_8\text{ alkyl)}$ ،

(د) $\text{-SO}_2\text{-NR}_{N+2}\text{R}_{N+3}$ حيث أن R_{N+2} و R_{N+3} متماثلين أو مختلفين و

هما كما حدد سلفا ،

- (ذ) ، -NH-CO-(C₁-C₆ alkyl)
- (ر) ، -NH-CO-O-R_{N-8} حيث أن R_{N-8} هي كما حدد سلفا ،
- (ز) ، -NR_{N-2}R_{N-3} حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} متماثلتين أو مختلفتين وهما
كما حدد سلفا ،
- (س) ، -R_{N-4} حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،
- (ش) ، -O-CO-(C₁-C₆ alkyl)
- (ص) ، -O-CO-NR_{N-6}R_{N-8} حيث أن R_{N-6} متماثلتين أو مختلفتين وهم كما
حدد سلفا ،
- (ض) ، -O-(C₁-C₅ alkyl)-COOH
- (ط) ، -O-(C₁-C₆ alkyl) مستبدل اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين أو
ثلاثة من فلور ، كلور ، بروم ، يود ،
- (ظ) ، -NH-SO₂-(C₁-C₆ alkyl)
- (ع) ، فلور ، كلور ،
- (III) ، -CO-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl) حيث أن الألكيل
يستبدل اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة بدائل مختارة من المجموعة المكونة من :-
أ- OH- ،
ب- ألكوكسي مكون من 1-6 ذرة كربون ،
ت - ثيوألكوكسي مكون من 1-6 ذرة كربون ،
ث - CO-O-R_{N-8} حيث أن R_{N-8} عبارة عن هيدروجين ، ألكيل مكون
من 1-6 ذرة كربون أو فينيل ،

٥

١٠

١٥

٢٠

ج - $\text{-CO-NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} متماثلين أو مختلفين و هما
كما حدد سلفا ،

ح - -CO-R_{N-4} حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،

خ - $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl)}$ ،

د - $\text{-SO}_2\text{-NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} متماثلين أو مختلفين و هما
كما حدد سلفا ،

ذ - $\text{-NH-CO-(C}_2\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$ ،

ر - -NH-CO-O-R_{N-4} حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،

ز - $\text{-NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ حيث أن R_{N-2} و R_{N-3} متماثلين أو مختلفين و هما كما
حدد سلفا ،

س - -R_{N-4} حيث أن R_{N-4} هي كما حدد سلفا ،

ش - $\text{-O-CO-(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$ ،

ص - $\text{-O-CO-NR}_{N-0}\text{R}_{N-0}$ حيث أن R_{N-0} متماثلين أو مختلفين و هم كما
حدد سلفا ،

ض - $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5 \text{ alkyl)-COOH}$ ،

ط - $\text{-O-(C}_2\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$ مستبدل اختياريا بواسطة واحد ، إثنين أو ثلاثة

من فلور ، كلور ، بروم ، يود ،

ظ - $\text{-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$ ،

ع - فلور ، كلور ،

(IV) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ حيث أن الألكيل

يستبدل اختياريًا اختياريًا بواحد ، إثنين أو ثلاثة بدائل مختارة من المجموعة المكونة من : -أ -OH ،

ب-ألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

ت - ثيوألكوكسي مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

ث - $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-8}$ عبارة عن هيدروجين ، ألكيل مكون

من ١-٦ ذرة كربون أو فينيل ،

ج - $-\text{CC}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلين أو مختلفين و هما

كما حدد سلفا ،

ح - $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-4}$ هي كما حدد سلفا ،

خ - $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ،

د - $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلين أو مختلفين و هما

كما حدد سلفا ،

ز - $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ،

ر - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-8}$ هي كما حدد سلفا ،

ز - $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلين أو مختلفين و هما كما

حدد سلفا ،

س - $-\text{R}_{\text{N}-4}$ حيث أن $-\text{R}_{\text{N}-4}$ هي كما حدد سلفا ،

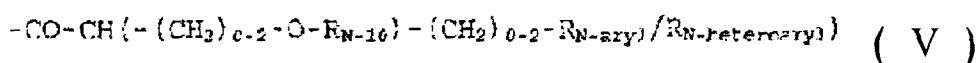
ش - $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ،

ص - $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ حيث أن $\text{R}_{\text{N}-8}$ متماثلين أو مختلفين و هم كما

حدد سلفا ،

ض - $O-(C_1-C_5 \text{ alkyl})-COOH$ ،
 ط - $O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ مستبدل اختياريًا بواسطة واحد ، إثنين أو ثلاثة
 من فلور ، كلور ، بروم ، يود ،
 ظ - $NH-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ،

ع - فلور ، كلور ،



حيث أن R_{N-ary} و $R_{N-heteroaryl}$ هي كما حدد سلفًا ، حيث أن R_{N-10}

تختار من المجموعة المكونة من :-

أ- هيدروجين ،

ب- ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون ،

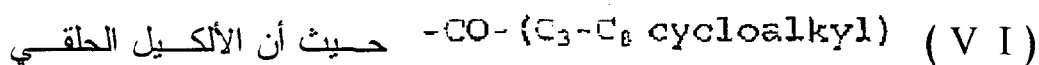
ت - ألكيل حلقي مكون من ٣-٧ ذرة كربون ،

ث - ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به رابطة ثنائية واحدة ،

ج - ألكينيل مكون من ٢-٦ ذرة كربون به رابطة ثلاثية واحدة ،

ح - R_1-aryl حيث أن R_1-aryl هي كما حدد سلفًا ،

خ - $R_{N-heteroaryl}$ حيث أن $R_{N-heteroaryl}$ هي كما حدد سلفًا ،



يستبدل اختياريًا بواحد أو إثنين من البدائل المختارة من المجموعة المكونة من

:-

أ - $(CH_2)_{0-4}-OH$ ،

ب - $(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ،

ت - $(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6 \text{ thioalkoxy}$ ،

ث - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-8}$ عبارة عن هيدروجين ،

ألكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون أو فينيل ،

ج - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلتين

أو مختلفتين و هما كما حدد سلفا ،

ح - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-4}$ هي كما حدد سلفا ،

خ - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ - ،

د - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلتين

أو مختلفين و هما كما حدد سلفا ،

ز - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ - ،

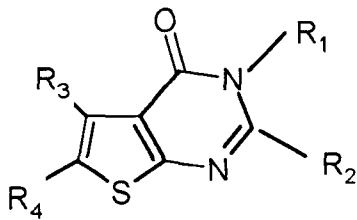
ر - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-6}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-6}$ هي كما حدد سلفا ،

س - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ - حيث أن $\text{R}_{\text{N}-2}$ و $\text{R}_{\text{N}-3}$ متماثلتين أو

مختلفتين و هما كما حدد سلفا ،

وفقا، فإن الاختراع الحالي يختص باستعمال مركب متضمن على الصيغة التركيبية

(I) :-



(I)

حيث أن

R_1 و R_2 يمثلان ألكيل متماثل أو مختلف ، أو أن واحد من الألكيل و الآخر

عبارة عن هيدروجين أو أن

R1 و R2 يشكلان مع مواضع الربط لها نظام حلقي مدور من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تصبح مشبعة أو تحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين الذرات الحلقية ، و حيث أن الحلقة تحتوي اختياريًا على ٢ ذرة مخلطة بالإضافة على ذرة النيتروجين حيث يتم ربط R1 ، العدد لذرات النيتروجين يصبح صفر-٢ و العدد من ذرات الأكسجين و السلفور كل يمثل صفر-١ .

حيث أن الحلقة المذكورة تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل أو أريل ألكيل ، وبذلك فإن مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريًا ، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أسيلوكسي ، ثيوأريل ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ، هيدروكسيل ، أوكسو ، هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ، ثيوكربوكسيل ، و أميدو ؛

R3 و R4 يشكلان سويا مع مواضع الربط لهما نظام حلقي هيدروكربوني مدور مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والذي يكون مشبعا ويحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين ذرات الكربون ، و

حيث أن الحلقة المذكورة تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل ، أريلوكسي ، وبذلك فإن مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريًا ، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أسيلوكسي ، ثيوأريل ، ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ، هيدروكسيل ، أوكسو ، هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ، ثيوكربوكسيل ، و أميدو ؛

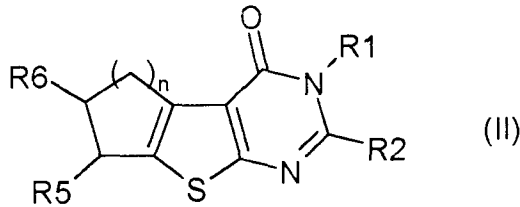
شريطة أن المركب المذكور ليس 1,2,7,8,9,10,11,13-octahydro-13-

oxo-4-(phenylthio)-[1]benzothieno[2',3':4,5]pyrimido[1,2-

؛ a]azepine-3-carboxaldehyde

لتحضير دواء لمعالجة و/أو منع المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الإستيرويدي ، وبتفضيل لأجل حالة مرضية أو مرض يعتمد على الهرمون الإستيرويدي وتتطلب منع الإنزيم بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز (بيتا١٧-إتش إس دي) ، وبتفضيل أكبر منع الإنزيم بيتا١٧-إتش إس دي من النوع رقم ١ ، النوع رقم ٢ أو النوع رقم ٣ .

وفقا لهدف آخر ، فإن الاختراع الحالي يختص بمركب من الصيغة رقم ٢



حيث أن

R١ و R٢ يمثلان ألكيل (مكون من ١-٨ ذرة كربون) متماثل أو مختلف ، أو

أن واحد من الألكيل و الآخر عبارة عن هيدروجين أو أن

R١ و R٢ يشكلان مع مواضع الربط لها نظام حلقي مدور من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨

عناصر ، والتي تصبح مشبعة أو تحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين

الذرات الحلقية ، و حيث أن الحلقة تحتوي اختياريا على ٢ ذرة نيتروجين بالإضافة

الى ذرة النيتروجين حيث يتم ربط R١ ،

حيث أن الحلقة المذكورة تستبدل اختياريا حتى ٢ بديل مختار على حدة من

المجموعة المكونة من ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل أو أريل ألكيل ، وبذلك فإن

مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريا ، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أسيلوكسي ،

ثيوأريل ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ، هيدروكسيل ، أوكسو ،

هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ، ثيوكربوكسيل ، و أميدو ؛

السلسلة الهيدروكربونية $-(CH)_n-C(R^5)-C(R^6)-$ من النظام الحلقي المجاور
لحلقة الثيوفين يكون مشبعا ويحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين ذرات
الكربون ؛

n عبارة عن عدد صحيح من ١-٤ ؛ و

٥ R^5 و R^6 يختارن على حدة من هيدروجين ، ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل ،
أريلوكسي ، وبذلك فإن مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريًا ، ألكوكسي ،
أريلوكسي ، أسيلوكسي ، ثيوأريل ، ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ،
هيدروكسيل ، أوكسو ، هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ،
ثيوكربوكسيل ، و أميدو .

١٠ عبر إشتراط أنه

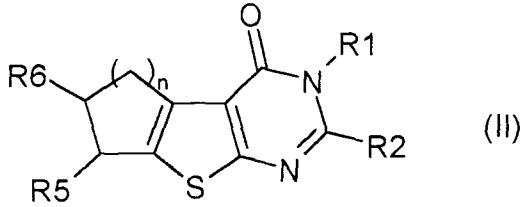
في حالة أن n تمثل ١ ، ٢ أو ٣ ، و R^1 و R^2 تختار على حدة من هيدروجين
أو ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون أو سويًا يشكلان مجموعة ألكيلين غير مستبدلة
من ٣-٥ مجموعة ميثيلين أو مجموعة إيمينو ألكيلين من ٢-٤ مجموعة ميثيلين في
مجموعة الألكيلين ، مستبدلة اختياريًا في ذرة النيتروجين ، ومن ثم

١٥ على الأقل R^5 أو R^6 يجب أن يختلفان عن الهيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة
كربون) ، أو ألكيل كربوكسيل ، أو أن سلسلة الهيدروكربون $-(CH)_n-C(R^5)-C(R^6)-$
من النظام الحلقي المجاور لحلقة الثيوفين يجب أن تمثل حلقة غير مشبعة
أو أروماتية ؛

٢٠ وفي حالة n تمثل ٢ و R^1-R^2 تشكل مجموعة ألكيلين غير مستبدلة من ٣-٥
مجموعة ميثيلين ، ومن ثم فإن R^6 يجب أن تختلف من البروم ، البروم الثنائي ،
أو فينيل ثيو ، عندما R^5 تمثل مجموعة هيدروكسيل أو مجموعة أوكسو ؛ أو

في حالة أن n تمثل ٢ و أن R_1-R_2 تشكلان مجموعة بنتاميثيلين غير مشبعة ،
ومن ثم فإن R_5 يجب أن تختلف عن الفينيل ثيو ، عندما R_6 تمثل كربونيل ،
للإستعمال في المعالجة .

وفقا لهدف ثالث ، فإن الاختراع الحالي يختص بمركب جديد من الصيغة رقم ٢



حيث أن

R_1 و R_2 يمثلان ألكيل (مكون من ١-٨ ذرة كربون) متماثل أو مختلف ، أو
أن واحد عبارة عن ألكيل (١-٨ ذرة كربون) و الآخر عبارة عن هيدروجين أو أن
 R_1 و R_2 يشكلان مع مواضع الربط لها نظام حلقي مدور من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨
عناصر ، والتي تصبح مشبعة أو تحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين
الذرات الحلقية ، و حيث أن الحلقة تحتوي اختياريًا على ٢ ذرة نيتروجين بالإضافة
الى ذرة النيتروجين حيث يتم ربط R_1 ،

حيث أن الحلقة المذكورة تستبدل اختياريًا حتى ٢ بديل مختار على حدة من
المجموعة المكونة من ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل أو أريل ألكيل ، وبذلك فإن
مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريًا ، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أسيلوكسي ،
ثيوأريل ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ، هيدروكسيل ، أوكسو ،
هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ، ثيوكربوكسيل ، و أميدو ؛

السلسلة الهيدروكربونية $-C(R^5)-C(R^6)-(CH)_n-$ من النظام الحلقي المجاور
لحلقة الثيوفين يكون مشبعا ويحتوي على واحد أو أكثر من رابطة ثنائية بين ذرات
الكربون ؛

n عبارة عن عدد صحيح من ١-٤ ؛ و

R⁵ و R⁶ يختاران على حدة من هيدروجين ، ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل ،
أريلوكسي ، وبذلك فإن مجموعة الأريل تكون مستبدلة اختياريًا ، ألكوكسي ،
أريلوكسي ، أسيلوكسي ، ثيوأريل ، ، ثيوألكيل ، أريل سلفونيل ، ألكيل سلفونيل ،
هيدروكسيل ، أوكسو ، هالوجين ، أمينو ، أوكزيم ، أسيل ، كربوكسيل ،
ثيوكربوكسيل ، و أميدو .

عبر اشتراط أنه

في حالة أن n تمثل ١ ، ٢ أو ٣ ، و R¹ و R² تختار على حدة من هيدروجين
أو ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون أو سويًا يشكلان مجموعة الألكيلين غير مستبدلة
من ٣-٥ مجموعة ميثيلين أو مجموعة إيمينو ألكيلين من ٢-٤ مجموعة ميثيلين في
مجموعة الألكيلين ، مستبدلة اختياريًا في ذرة النيتروجين ، ومن ثم

على الأقل R⁵ أو R⁶ يجب أن يختلفان عن الهيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة
كربون) ، أو ألكيل كربوكسيل ، أو =N-OH ، أو

السلسلة الهيدروكربونية $-C(R^5)-C(R^6)-(CH)_n-$ من النظام الحلقي المجاور لحلقة
الثيوفين يجب أن تمثل حلقة أروماتية ، وعلى الأقل R⁵ أو R⁶ يجب أن يختلف
عن الهيدروجين ؛

وفي حالة n تمثل ٢ و $R1-R2$ تشكل مجموعة ألكيلين غير مستبدلة من ٣-٥ مجموعة ميثيلين ، ومن ثم فإن $R6$ يجب أن تختلف من البروم ، البروم الثنائي ، أو فينيل ثيو ، عندما $R5$ تمثل مجموعة هيدروكسيل أو مجموعة ألكسو ؛ أو في حالة أن n تمثل ٢ و أن $R1-R2$ تشكلان مجموعة بنتاميثيلين غير مشبعة ، ومن ثم فإن $R5$ يجب أن تختلف عن الفينيل ثيو أو كلورو ، عندما $R6$ تمثل كربونيل ، أو

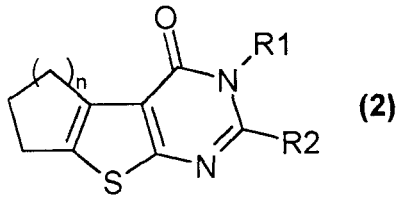
في حالة أن $-C(R5)-C(R6)-(CH)_n$ تمثل مجموعة رباعي ميثيلين غير مشبعة ، $R1-R2$ يجب أن تختلف عن مجموعة رباعي ميثيلين مستبدلة بمجموعة كربوكسي إيثيل إستر .

وفقا للهدف الرابع ، فإن الاختراع الحالي يختص بتكوين صيدلي مشتمل على عامل نشط من مركب وفقا للصيغة رقم ٢ كما حدد هنا ، والتي لم يناقش استعمالها من قبل ، و ناقل واحد على الأقل مقبول صيدليا .

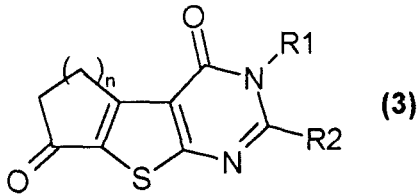
وفقا للهدف الخامس ، فإن الاختراع الحالي يختص باستعمال مركب من الصيغة رقم ١ ، وبتفضيل أكبر نت الصيغة ٢ ، كما حدد هنا ، لمعالجة أو منع مرض أو حالة مرضية معتمدة على الهرمون الإستيرويدي . وبتفضيل ، فإن المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الإستيرويدي تتطلب تثبيط إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز ، وبتفضيل بيتا١٧-إتش إس دي من النوع رقم ١ ، النوع رقم ٢ ، أو النوع رقم ٣ .

وفقا للهدف السادس ، فإن الاختراع الحالي يختص بطريقة لتحضير مركبات جديدة وفقا للصيغة رقم ١ حيث أن

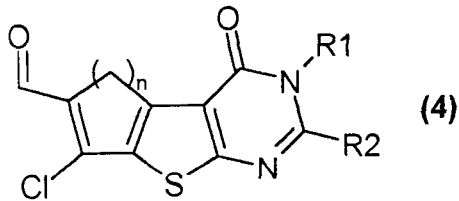
(أ) مركب من الصيغة رقم ٢



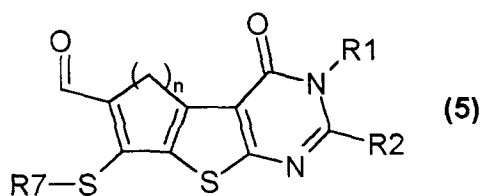
أو حلقة مستبدلة أو أن الحلقة المعدلة المناظرة تؤكسد ، وبتفضيل بالتعرض إلى PCC و سيليت ، لكي يحصل على مركب بديل -أكسو من الصيغة رقم ٣ أو نظير مشتق منه ،



ب) المركب الأكسو-البديل المحصل في الخطوة أ) يعرض إضافيا واختياريا لتفاعل فيلسمير ، وبتفضيل عن طريق POCl₃-DMF لكي يحصل على مركب كربونيل بديل من الصيغة رقم ٤ أو نظير مشتق منه ،

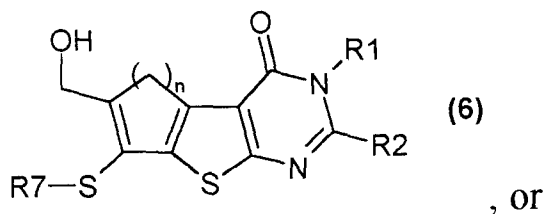


ج) البديل الكلور في مركب كربونيل بديل المحصل في الخطوة ب) يستبدل اختياريًا بثيوألكيل أو مجموعة ثيوأريل عن طريق تعريض ثيول مناسب في وجود قاعدة لكي يحصل على ثيوأريل أو مركب ألكيل ثيو بديل من الصيغة رقم ٥ أو نظير مشتق منه ،

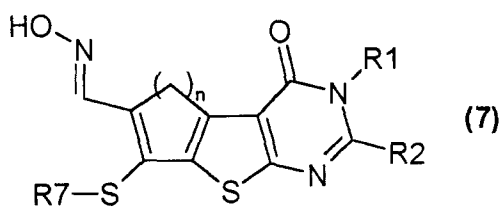


د) المركب ثيوأريل أو ألكيل ثيو بديل المحصل في الخطوة ج) اختيار يعرض إلى:-

١- يختزل إلى مركب من الصيغة ٦ ،



٢- يتفاعل مع NH_2OH لكي يحصل على مركب من الصيغة ٧ ،



أو

هـ) المركب المحصل في الخطوة ب) اختياريا يعرض إلى

١- يختزل بحيث يستبدل مجموعة الكربونيل بهيدروكسي ألكيل ، أو

٢- يعرض لثيول مناسب في وجود قاعدة و أسيتون ، بحيث يستبدل الكلور

المستبدل بمجموعة ثيول و يستبدل مجموعة الكربونيل بألكيل أكسو بديل .

أو

(و) المركب المحصل في الخطوة هـ) يعرض اختياريًا و إضافيًا إلى DMF أسيتال بحيث يستقدم ثنائي ميثيل أمينوميثيلين بديل في الحلقة اللاحقة للبديل أكسو .

الوصف التفصيلي للاختراع

التعريفات :-

٥

التعابير التالية تستخدم لكي تصف المكونات المتنوعة للتكوين الكيميائي المفيد في هذا الاختراع . التعابير حددت كما يلي :-
كما استخدم هنا ، فإن التعابير " مشتملة " و " متضمنة " تستخدم هنا في الاحساس المفتوح لها ، الغير محدود .

الكلمة " مركب " سوف يفهم هنا بأنها تغطي أي من و كل الأيزوميرات (مثلا ، الإينانتيوميرات ، الأيزوميرات المجسمة ، الدياستيروميرات ، الروتوميرات ، و التوتوميرات) ، الراسيماتات أو أي مخلوط من الأيزوميرات ، العقارات المتقدمة ، و أي ملح مقبول صيدليا من هذا المركب .

١٠

حيثما يتم استعمال صور الجمع للمركبات ، الأملاح ، وماشابهها ، يؤخذ هذا لكي يعني أيضا مركب مفرد ، ملح أو ماشابه .

١٥

التعبير " مستبدل " يعني أن المجموعة المخصصة أو الأجزاء تحمل واحد أو أكثر من بديل ، حيث أن أي مجموعة يمكن أن تحمل بدائل عديدة و تتوع من البدائل الممكنة تتوفر ، البدائل تختار على حدة و يتطلب أي تتماثل . التعبير " غير مستبدل " يعني أن المجموعة المخصصة لا تحمل أية بدائل . التعبير " مستبدل اختياريًا " يعني أن المجموعة المخصصة غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد أو أكثر من بديل .

٢٠

أية ذرات كربون غير متماثلة يمكن أن تتواجد في الصورة (R) ، (S) أو (R, S) ، وبتفضيل في الصورة (R) أو S ، التي تعتبر الأكثر تفضيلاً . البدائل في الرابطة الثنائية أو الحلقة يمكن أن تتواجد في الصورة سيس $(=Z)$ أو ترانس $(=E)$.

المركبات وفقاً للاختراع الحالي يمكن أن تحتوي على مراكز غير متماثلة فوق الجزيء ، معتمدة على طبيعة البدائل المتنوعة . وفي حالات محددة ، فإن المراكز الغير متماثلة يمكن أن تتواجد أيضاً نتيجة للدوران المقيد حول الرابطة المركزية التي تربط حلقتين أروماتيتين من المركبات المخصصة . يراد أن كل الأيزوميرات (بما فيها الأينانتيوميرات و الدياستيروميرات) ، إما في طبيعة مراكز غير متماثلة أو عن طريق تقييد التدوير كما وصف سلفاً ، في صورة أيزوميرات مفصلة ، نقية أو أيزوميرات جزئية النقاوة أو مخاليط راسيمية مشتقة منها ، تتضمن في محيط الاختراع الحالي .

التعبير "هالوجين" يشير إلى ذرات فلور (F) ، فلورو) ، بروم (Br) -برومو) ، كلور (Cl) ، كلورو) ، ويود (I) ، يودو) . ويفضل ضمن سياق الاختراع الحالي ، البروم ، الكلور والفلور .

التعابير "هالوجينات ثنائية" و "برهالوجين" تشير إلى ٢ ، ٣ و ٤ بدائل ، تعاقبياً ، كل يختار على حدة من مجموعة مكونة من ذرات الفلور ، البروم ، الكلور ، و اليود .

التعبير "هيدروكسيل" يشير إلى مجموعة $-OH$.

التعبير "أكسو" يشير إلى مجموعة $=O$.

التعبير "ثيو" يشير إلى المجموعة $=S$.

التعبير "ثيول" يشير إلى المجموعة -SH .

التعبير "سلفونيل" يشير إلى المجموعة -S(O)_{١-٢} .

التعبير "نيترو" يشير إلى المجموعة -NO .

بالنسبة للاختراع الحالي ، فإن المحتوى الكربوني للأجزاء المحتوية على الهيدروكربونات المتنوعة قد بينت عن طريق المقدمة الدالة عن أدنى عدد أو أقصى عدد من ذرات الكربون في الجزء ، أي ، المقدمة $C I - C j$ تدل عن عدد ذرات الكربون المتواجدة من العدد الصحيح " I " إلى العدد الصحيح " j " ضمناً . لذلك ، فإن الألكيل (C١-C٤) يشير إلى الألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ، حصرياً ، أو ميثيل ، إيثيل ، بروبيل ، بيوتيل ، و صور أيزوميرية مشتقة منها .

التعبير " ألكيل " يشير إلى شق هيدروكربوني والذي يمكن أن يكون خطياً ، حلقياً أو متفرعاً ، ذا تفرع مفرد أو متفرع، وبذلك فإن مجموعة الألكيل تشمل على ١-١٢ ذرة كربون . وفي أحد الأمثلة، فإن التعبير " ألكيل " يشير إلى سلسلة ألكيل خطية أو متفرعة (ذات تفرع مفرد أو متعدد) مكونة من ١-٨ ذرة كربون ، تمثل بالتعبير ألكيل (C١-C٨) ، وبتفضيل أكبر ١-٤ ذرة كربون ممثلة عن طريق التعبير ألكيل (C١-C٤) . التعبير ألكيل (C١-C٨) يمثل إضافياً عن طريق المجموعات

مثلاً ، ميثيل ؛ إيثيل ؛ بروبيل عادي ؛ أيزوبروبيل ؛ بيوتيل عادي ؛ بيوتيل ثانوي ؛ أيزوبيوتيل ؛ بيوتيل ثالثي ؛ بنتيل عادي ؛ أيزوبنتيل ؛ نيوبنتيل ؛ بنتيل ثالثي ؛ ٢-أو ٣-ميثيل بنتيل ؛ هكسيل عادي ؛ أيزوهكسيل ؛ وماشابهها . مجموعة الألكيل يمكن أن تصبح غير مشبعة جزئياً ، تشكل تلك المجموعات ، مثلاً ، برينيل (أليل) ، ميثيل -بروبينيل ، بيوتينيل ، بنتينيل ، بنتاينيل ، هكسينيل ؛ أكتادائينيل ، وماشابهها .

التعبير " ألكيل " يشمل إضافياً على مجموعات ألكيل حلقية ، وبتفضيل ألكيل حلقية

مكون من ٣-٨ ذرة كربون الذي يشير إلى بروبيل حلقي ، بيوتيل حلقي ، بنتيل حلقي ، هكسيل حلقي ، هبتيل حلقي ، أوكتيل حلقي ، و صور أيزوميرية مشتقة منها على سبيل المثال ميثيل بروبيل حلقي ؛ ٢- أو ٣-ميثيل بيوتيل حلقي ؛ ٢- أو ٣-ميثيل بنتيل حلقي ؛ وماشابهها . المجموعة ألكيل حلقي تصبح أيضا غير مشبعة جزئيا على سبيل المثال المجموعات، مثلا ، هكسينيل حلقي ، بنتينيل حلقي ، أوكتاينيل حلقي ، و ماشابهها. علاوة على ذلك ، فإن التعبير "ألكيل" يشتمل على مجموعة ألكيل-ألكيل حلقي مشتملة على ٤-١٢ ذرة كربون ، وبتفضيل ألكيل(١-٤ ذرة كربون)-ألكيل حلقي(٣-٨ ذرة كربون) ، الذي يشير إلى مجموعة ألكيل مكونة من ١-٤ ذرة كربون كما وصف سلفا ومستبدلة بمجموعة ألكيل حلقي (٣-٨ ذرة كربون) كما وصف سلفا ، تشكل تلك المجموعات ، مثلا ، بروبيل ميثيل حلقي ، هكسيل ميثيل حلقي ، بنتيل إيثيل حلقي ، أو هكسينيل إيثيل حلقي .

التعبير " ألكيل مستبدل" يشير إلى ألكيل كما وصف و يستبدل حتى ٥ ، وبتفضيل حتى ٣ ، وبتفضيل أكبر بواحد أو إثنين من البدائل المختارة على حدة من مجموعة مكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ثيول ، نيترو ، نيتريل ، ألكوكسي ، أريلوكسي ، أسيلوكسي ، أمينو ، أميدو ، أسيل أمينو ، ثيوألكيل ، ثيوأريل ، أسيل ، كربوكسيل ، سلفامويل ، سلفوناميد ، و ألكيل سلفونيل ، كما حدد هنا . تلك المجموعات يمكن أن تلحق بذرة كربون من الجزء الألكيل . الألكيل البديل بتفضيل يستبدل بواسطة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي مكون من ١-٤ ذرة كربون ، أريل أسيل ، وبتفضيل فينيل أسيل ، فينوكسي ، بنزيلوكسي ، ثيوألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ، مجموعة أمينو ألكيل NR_2 - ، مجموعة كربوكسيل $(C=O)-OR$ - ، مجموعة ألكيل أسيلوكسي $O-CO-R$ - ، أو مجموعة أسيلوكسي أريل مخط $O-$

CO-HetAr ، حيث أن "R" تمثل هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون وبتفضيل ميثيل ، ميثيلين بديل و ألكنيل بديل (٢-٤ ذرة كربون) .

التعبير " ألكوكسي " يشير إلى مجموعة -OR ، حيث أن R يمكن أن تصبح ألكيل ، أريل ألكيل ، أريل ألكيل بديل ، أريل ألكيل مخلط ، أو أريل ألكيل مخلط مستبدل كما حدد هنا ، حيث أن سلسلة الألكيل يمكن أن تستبدل اضافيا واختياريا كما حدد هنا . وبتفضيل ، فإن التعبير " ألكوكسي " يشير إلى -O- ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو

ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، حيث أن مجموعة الألكيل (١-٤ ذرة كربون) هي كما حدد سلفا ، أو إلى -O ألكيل (١-٤ ذرة كربون)-فينيل ، وبتفضيل بنزوكسي أو فينيثيلوكسي ، اختياريا يستبدل في مجموعة الأريل ب و حتى ٥ بدائل مختارة على حدة ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (مكون من ١-٤ ذرة كربون) ، ألكوكسي (مكون من ١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛ العدد للبدائل يصل إلى ٥ بدائل من الهالوجين ، و حتى ٣ للتوافق من البدائل الأخرى المذكورة .

التعبير " أريلوكسي " يشير إلى مجموعة -O Ar ، حيث أن Ar يمكن أن تصبح أريل ، أريل مستبدل ، أريل مخلط ، أ، أريل مخلط مستبدل كما حدد هنا . وبتفضيل ، فإن Ar تمثل أريل كما حدد هنا ، والذي يستبدل اختياريا في مجموعة الأريل حتى ٥ بدائل مختارة على حدة ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛ العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ لأية توافق من البدائل الأخرى المذكورة . وبتفضيل ، فإن الأريلوكسي يشير إلى فينوكسي ، مستبدل اختياريا كما حدد سلفا .

التعبير " أسيلوكسي " يشير إلى مجموعة $-O-CO-R$ ، حيث أن R يمكن أن تصبح ألكيل ، ألكيل أريل ، ألكيل أريل مستبدل ، ألكيل أريل مخلط ، ألكيل أريل مخلط مستبدل ، أريل ، أريل مستبدل ، أريل مخلط أو أريل مخلط مستبدل كما حدد هنا ، حيث أن سلسلة الألكيل يمكن أن تستبدل إضافيا واختياريا كما حدد هنا .

التعبير " ألكيل أسيلوكسي " يمثل اختيار مفضل للتعبير " أسيلوكسي " و يشير الى المجموعة ألكيل (١-١٢ ذرة كربون) $-O-CO-$ ، وبتفضيل ألكيل (١-٨ ذرة كربون) $-O-CO-$ ، وبتفضيل أكبر ألكيل (١-٤ ذرة كربون) $-O-CO-$.

التعبير " أريل أسيلوكسي " يمثل خيار مفضل للتعبير " أسيلوكسي " و يشير الى المجموعة $-O-CO-Ar$ ، حيث أن Ar تمثل أريل كما حدد هنا ، وبتفضيل فينيل ، والذي يستبدل اختياريا في مجموعة الأريل هنا حتى ٥ بدائل مختارة على حدة ، وبصفة خاصة الهيدروكسيل ، الهالوجين ، ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون ، ألكوكسي مكون من ١-٤ ذرة كربون ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛ العدد من البدائل المذكورة تصل إلى ٥ بالنسبة للهالوجين ، وحتى ٣ بالنسبة لأية توافق من البدائل الأخرى المذكورة .

التعبير " أسيل " يشير على مجموعة $-C=O-R$ ، حيث أن R يمكن أن تصبح هيدروجين ، ألكيل ، أريل أو أريل-ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل يستبدل اختياريا في مجموعة الأريل ببدائل مختارة على حدة كما حدد هنا) ، أريل مخلط ، أو أريل مخلط-ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل يستبدل اختياريا في مجموعة الأريل المخلط حتى ٣ بدائل مختارة على حدة كما حدد سلفا) ، كما حدد سلفا . وبتفضيل ، فإن التعبير " أسيل " يشير إلى مجموعة $-C=O-R'$ ، حيث أن R' تمثل هيدروجين ،

ألكيل (٤-١ ذرة كربون)، فينيل ، أو فينيل -ألكيل (٤-١ ذرة كربون)، وبتفضيل بنزيل .

التعبير " كربونيل " يمثل خيار مفضل للتعبير " أسيل " ويشير إلى المجموعة CHO .

التعبير " ألكيل أسيل " يمثل خيار مفضل للتعبير " أسيل " ويشير إلى مجموعة ألكيل - (C=O) ، وبتفضيل ألكيل (٤-١ ذرة كربون) - (C=O) .

التعبير " أريل أسيل " يمثل خيار مفضل للتعبير " أسيل " ويشير إلى المجموعة CO-Ar ، حيث أن الأريل هو كما حدد سلفا ، وبتفضيل فينيل ، الذي يستبدل اختاريا في مجموعة الأريل كما حدد هنا .

التعبير "كربوكسيل" يشير إلى مجموعة (C=O)-OR' ، حيث أن R' تمثل هيدروجين ، ألكيل (٤-١ ذرة كربون) ، فينيل ، أو ألكيل (٤-١ ذرة كربون) -فينيل ، وبتفضيل بنزيل ؛ وبذلك فإن جزء الفينيل يمكن أن يستبدل اختاريا ببدايل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (٤-١ ذرة كربون)، ألكيل (٤-١ ذرة كربون) ، ألكيل (٤-١ ذرة كربون) مهلجن ، و ألكوكسي (٤-١ ذرة كربون) مهلجن ، العدد من البدائل يصل إلى ٥ للهالوجين و حتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة .

التعبير " ألكيل كربوكسيل " يمثل خيار مفضل للتعبير " كربوكسيل " و يشير إلى المجموعة (C=O)-OR' ، حيث أن R عبارة عن هيدروجين أو ألكيل مكون من ٤-١ ذرة كربون .

التعبير " ثيوكربوكسيل " يشير الى مجموعة (C=O)-SR ، حيث أن R يمكن أن تمثل هيدروجين ، ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل ، أريل ألكيل (٤-١ ذرة كربون)،

كل يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل ببدائل مستقلة مختارة كما حدد هنا) ، كما حدد هنا . وبتفضيل ، فإن التعبير " ثيوكربوكسيل " يشير إلى مجموعة $(C=S)-$ ؛ حيث أن R' تمثل هيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، فينيل أو فينيل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، وبتفضيل بنزيل ، وبذلك فإن الجزء الفينيل يمكن أن يستبدل اختياريًا ببدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، و ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، و حتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى لمذكورة .

التعبير "ثيوألكيل " (ألكيل سلفانيل) و "ألكيل سلفونيل " يشير إلى مجموعة $SR-$ و $R-S(O) n=1-2-R$ تعاقبياً ، حيث أن R يمكن أن تمثل ألكيل ، ألكيل بديل ، أريل ألكيل ، أريل ألكيل بديل ، أريل ألكيل مخلط ، أو أريل ألكيل مخلط بديل ، كما حدد هنا . وبتفضيل ، فإن التعبير " ألكيل ثيو " (" ألكيل سلفانيل) يشير إلى مجموعة SR' والتعبير " ألكيل سلفونيل " يشير إلى المجموعة $R'-S(O) n = 1-2-R$ ، تعاقبياً. حيث أن R' تمثل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) - فينيل ، وبتفضيل بنزيل ؛ اختياريًا مستبدلة في سلسلة ألكيل بها حتى ٣ بدائل كما حدد سلفا ، وبتفضيل هيدروكسيل ، ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) أو هالوجين .

التعبير " أريل ثيو " (أريل سلفانيل) و " أريل سلفونيل " يشير إلى مجموعة $S-Ar-$ و $S(O) n= 1-2-Ar$ ، تعاقبياً ، حيث أن Ar تمثل أريل ، أريل مستبدل ، أريل مخلط أو أريل مخلط مستبدل ، كما حدد سلفا . وبتفضيل ، فإن Ar تمثل أريل ، الذي يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل ببدائل مختارة على حدة كما حدد سلفا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ألكوكسي (١-٤

ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، العدد للبدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ للبدائل الأخرى المذكورة . وبتفضيل ، فإن الأريل ثيو يشير إلى فينيل سلفانيل ، مستبدل اختياريًا كما حدد هنا.

٥ التعبير "أمينو" يشير إلى المجموعة $-NRR'$ ، حيث أن R و R' يمكن أن يمثلان على حدة بهيدروجين ، ألكيل ، (مستبدل اختياريًا في سلسلة الألكيل بواسطة وحتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد هنا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل بواسطة وحتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد سلفا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ بالنسبة للهالوجين ، وحتى ثلاثة بالنسبة لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة) ، أريل مخلط أو أريل مخلط-ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل المخلط حتى بثلاثة بدائل مختارة على حدة كما حدد سلفا) ، كما حدد سلفا .

١٥ التعبير "ألكيل أمينو" يمثل خيار مفضل للتعبير "أمينو" ويشير إلى المجموعة $-NRR'$ ، حيث أن R و R' يمكن أن يمثل على حدة بهيدروجين أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) .

٢٠ التعبير "إيمينو" يشير إلى مجموعة $=NR$ ، حيث أن R يمكن أن تمثل هيدروجين ، ألكيل (مستبدل اختياريًا في سلسلة الألكيل حتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد سلفا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أريل

أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كليهما يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل حتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد سلفًا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة) كما حدد سلفًا.

التعبير "ألكيل إيمينو" يمثل خيار مفضل للتعبير "إيمينو" ويشير إلى المجموعة =NR ، حيث أن R يمكن أن يمثل هيدروجين أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) .

التعبير "أوكزيم" يشير إلى المجموعة =N-OR ، حيث أن R يمكن أن يمثل هيدروجين ، ألكيل (مستبدل اختياريًا في سلسلة الألكيل حتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد هنا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أريل أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل (كليهما يستبدل في مجموعة الأريل حتى ٥ بدائل مختارة كما حدد هنا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، العدد من البدائل المذكورة يصل حتى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة) ، كما حدد هنا.

التعبير " ألكيل -أوكزيم" يمثل خيار مفضل للتعبير " أوكزيم" ويشير إلى المجموعة =N-O-R ، حيث أن R يمكن أن يصبح هيدروجين أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون).

التعبير "أميدو" يشير إلى المجموعة -(C=O)-NRR' ، حيث أن R و R' يمكن أن تمثل على حدة بهيدروجين ، ألكيل (مستبدل اختياريًا في سلسلة الألكيل حتى ٥ بدائل مختارة على حدة كما حدد هنا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل

يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل ببدائل مختارة على حدة كما حدد سلفًا ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ بدائل للهالوجين ، وحتى ٣ بدائل اختيارية في المجموعة الأخرى من البدائل) ، أريل مخلط أو أريل مخلط-ألكيل (١-٤ ذرة كربون) (كل يستبدل اختياريًا في مجموعة الأريل المخلط حتى ٣ بدائل مختارة على حدة كما حدد هنا) ، كما حدد هنا .

التعبير " ألكيل أميدو " يمثل خيار مفضل للتعبير " أميدو " ويشير إلى المجموعة -NRR'(C=O) ، حيث أن R و R' يمكن أن تختار على حدة من هيدروجين أو ألكيل مكون من ١-٤ ذرة كربون .

التعبير "أريل" يشير على مجموعة أروماتية محلقة بالكربون مشتملة على ٦-١٤ ، وبتفضيل أكبر ٦-١٠ ذرة كربون ، ويتضمن على حلقة أروماتية واحدة على الأقل أو حلقات مكثفة متعددة على الأقل حلقة واحدة تكون أروماتية . وبتفضيل ، فإن الأريل عبارة عن فينيل ، نفتيل ، إندانييل ، إندينيل ، فلورينيل ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤-رباعي هيدرو-نفتالين-١-يل أو بيفينيل (فينيل مكرر) .

مجموعة الأريل يمكن أن تستبدل اختياريًا ببدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، أكسو ، ثيول ، نيترو ، نيتريل ، سلفامويل ، سلفوناميد ، كربوكسيل ، أريلوكسي ، أو أريل ألكيلوكسي (كل يستبدل اختياريًا في الجزء الأريل ببدائل مختارة على حدة كما حدد هنا) ، ثيوألكيل (١-٦ ذرة كربون) ، ثيوأريل (١-٦

ذرة كربون)، أو أريل ألكيل ثيو (كل يستبدل اختياريًا في جزء الأريل ببدائل مختارة على حدة كما حدد هنا) ، أمينو ، أميدو ، أسيل ، و أسيل أمينو ، كما حدد هنا ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة . مجموعة الأريل المخطط يمكن أن تستبدل اختياريًا بمجموعة أريل أو أريلوكسي ، حيث أن مجموعة الأريل تستبدل اختياريًا في الجزء الأريل ببدائل ، وبصفة خاصة هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون)، ألكيل (١-٦ ذرة كربون)، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، أو ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٣ لأي توافق من البدائل الأخرى .

وبتفضيل فإن الأريل المستبدل يستبدل ببدائل مختارة من المجموعة المكونة من ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون)، وبتفضيل ميثوكسي ، هيدروكسيل ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون)، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ، وبتفضيل ميثيل مهلجن ، وبتفضيل أكبر ثلاثي فلوروميثيل ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، وسلفوناميد ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى ٥ للهالوجين ، وحتى ٤ ، وبتفضيل حتى ٣ ، لأي توافق من البدائل الأخرى المذكورة . وبتفضيل ، فإن الأريل المستبدل عبارة عن فينيل مستبدل .

التعبير " أريل ألكيل " يشير إلى مجموعة ألكيل مستبدلة حتى ٣ مجموعات أريل مختارة على حدة ؛ وبتفضيل فإن التعبير " أريل ألكيل " يشير إلى أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون)، أو أريل ثنائي ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، وبذلك فإن الأريل عبارة عن مجموعة أريل كما حدد هنا . الألكيل أريل يمثل بتفضيل بينزيل (-CH₂- فينيل) أو فينيثيل (-CH₂ -CH₂ -فينيل) .

التعبير " أريل ألكيل مستبدل " يشير إلى مجموعة أريل ألكيل كما حدد هنا ، حيث أن مجموعة الأريل تستبدل كما حدد هنا .

التعبير " عقار متقدم " كما استخدم هنا ، يمثل مشتقات من مركبات الاختراع الحالي التي تمثل مشكلات العقار التي ، لاحقا للتناول للشخص المريض ، تحرر العقار داخل الجسم الحي عن طريق عملية معالجة كيميائية أو فسيولوجية . وبصفة خاصة ، فإن العقارات المتقدمة عبارة عن مشتقات من مركبات وفقا للاختراع الحالي والتي فيها المجموعات الوظيفية تحمل بدائل إضافية والتي يمكن أن تتشقق عبر ظروف فسيولوجية داخل جسم الكائن الحي لكونها تقترب من P^H فسيولوجية أو عبر فعل إنزيمي يحول إلى صورة العقار المتطلب) .

التعبير " أملاح مقبولة صيدليا " يشير إلى صور ملحية مقبولة صيدليا و فعليا غير سامة نحو الشخص المريض المراد أن يتناول المركبات وفقا للاختراع الحالي . الأملاح المقبولة صيدليا من مركبات الصيغة ١ تتضمن على الأملاح التقليدية ، زائدة-الحمضية الستويكومترية أو زائدة القاعدية المكونة من أحماض عضوية غير سامة مناسبة أو أحماض غير عضوية أو قواعد غير عضوية . الأملاح زائدة الحمضية ، مثلا ، من مركبات الصيغة رقم ١ عن طريق ذرة نيتروجين قاعدية تتكون وبتفضيل عن طريق الأحماض العضوية أو غير العضوية . الأحماض غير العضوية المناسبة عبارة عن ، مثلا ، أحماض هالوجينية على سبيل المثال حمض هيدروكلوريك ، حمض سلفوريك ، أو حمض فوسفوريك . الأحماض العضوية المناسبة عبارة عن ، مثلا ، أحماض الكربوكسيليك ، الفوسفونيك ، أو السلفونيك ، مثلا حمض الأسيتيك ، حمض البروبيونيك ، حمض الجليكونيك ، حمض اللاكتيك ، حمض الهيدروكسي بيوتيريك ، حمض الماليك ، حمض الطرطريك ، حمض

السيتريك ، حمض الجلوتاريك ، حمض ٢- أو ٣-جليسروفوسفوريك و أحماض معدنية وكربوكسيليك أخرى معلومة جيدا للخبراء في المجال . حضرت الأملاح عن طريق تلامس صور قاعدية حرة عن طريق كمية كافية من الحمض المتطلب لانتاج ملح بالطريقة التقليدية . المركبات المحتوية على البدائل الحمضية يمكن أن تشكل أيضا أملاح مع القواعد الغير عضوية والعضوية . الأمثلة من القواعد المناسبة لتكوين الملح تتضمن ، ولكن لن تحدد بذلك ، على القواعد الغير عضوية ، على سبيل المثال فلز قلوي أو قلوي أرضي (مثلا ، الصوديوم ، البوتاسيوم ، الليثيوم ، الكالسيوم ، أو الماغنسيوم) هيدروكسيدات ، وتلك المشتقة من هيدروكسيدات الأمونيوم (مثلا ، هيدروكسيد أمونيوم رباعي على سبيل المثال هيدروكسيد رباعي ميثيل أمونيوم) . أيضا يتفكر في الأملاح المتكونة عن طريق

أمينات مقبولة صيدليا على سبيل المثال ، أمونيا ، أمينات الكيل ، هيدروكسي الكيل أمينات ، N - ميثيل جلوكامين ، أمينات بنزيل ، بيريديينات ، و بيرروليدينيات وماشابهها . المركبات المحددة سوف تكون ذات طبيعة حمضية ، مثلا ، تلك المركبات التي تختص بمجموعة كربوكسيل أو هيدروكسيل فينولية . الأملاح من الفينولات يمكن أن تتم عن طريق تسخين المركبات الحمضية مع أي من القواعد المذكورة سلفا وفقا للطرق المعلومة جيدا للخبراء في المجال .

كما استخدم هنا ، فإن التعبير " تكوين " يراد أن يشتمل على منتج مشتمل على الخصائص النوعية بالكميات المخصصة ، بالإضافة إلى أي مركب ينتج ، بطريقة مباشرة أو غير مباشرة، من توافق من المحتويات المخصصة بالكميات المخصصة.

العبارة " كمية فعالة " كما استخدمت هنا ، تعني كمية من مركب أو تكوين يكون كاف بنحو كافي لكي يعدل بتميز وإيجابية الأعراض و/أو الحالات المراد معالجتها (مثلا ، توفير استجابة اكلينيكية موجبة) . الكمية الفعالة من محتوى فعال للاستعمال في تكوين صيدلي سوف تتباين مع الحالة الخاصة المراد معالجتها ، الفترة الزمنية للمعالجة ، طبيعة المعالجة المتلاقية ، المحتوى (المحتويات) النشطة الخاصة المستخدمة ، السواغ (السواغات / الناقل (الناقلات) الخاصة المقبولة صيدليا المستخدمة ، و العوامل المماثلة ضمن المعرفة و الممارسة للطبيب المشرف على المعالجة .

صور التناول

Administration forms صور التناول

الطريقة وفقا للاختراع الحالي تتطلب بصفة أولية للمعالجة في الثدييات ، وبفضيل في الانسان و الأوليات الأخرى ، من أمراض أو حالات مرضية هرمونية إستيرويدية ، بصفة خاصة أمراض أو حالات مرضية معتمدة على الإسترايول ، حيث أن المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الإستيرويد وبفضيل تتطلب التثبيط لإنزيم بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز (إتش اس دي) ، وبفضيل النوع رقم ١ من بيتا١٧-هيدروكسي إستيرويد ديهيدروجيناز (إتش إس دي) [EC ١,١,١,٢٢] .

المركبات يمكن أن تتناول عن طريق الفم ، المعى ، عن طريق الحقن ، عن طريق التحرير الرئوي أو الأنفي ، أو تحت اللسان ، المستقيم أو المهبل في تركيبات وحدة dosage unit formulations . التعبير " متناول عن طريق الحقن " يتضمن على ضمن الوريد،ضمن الشرايين،ضمن العضلات (مثلا ، عن طريق حقن بلعة depot

injection حيث أن المركبات النشطة تتحرر ببطء داخل الدم من البلعة وتنتقل من هناك إلى الأعضاء المستهدفة) ، ضمن الغشاء البريتوني ، تحت الجلد ، والحقن ضمن الغمد ، بالإضافة إلى استعمال تقنيات التشريب . تناول الجلدي يمكن أن يتضمن على الاستعمال الموضعي أو عبر الجلد . يمكن أن يتواجد واحد أو أكثر من مركب في توافق مع واحد أو أكثر من مواد مساعدة مقبولة صيدليا غير سامة على سبيل المثال المواد السواغة ، المواد المساعدة (مثل ، الموازانات) ، الناقلات ، المخففات الصلبة الخاملة ، العوامل المعلقة ، المواد الحافظة ، مواد الحشو ، المثبتات ، مضادات الأكسدة ، الإضافات الغذائية ، المحسنات المتوفرة حيويا ، مواد التغليف ، عوامل التحبيب و التحلل ، عوامل الربط ، إلخ و ، عندما يتطلب ، المحتويات الأخرى النشطة .

التكوين الصيدلي يمكن أن يصوغ مثلا كتحرير وسيط ، تحرير متبقي ، تحرير متذبذب ، تحرير ثنائي أو متعدد التحرير ، مدخر أو نوع آخر من تحرير التركيبات . يمكن إجراء تحضير التكوينات الصيدلية وفقا للاختراع الحالي وفقا للطرق المعروفة في المجال وسوف يتم وصفها بتفصيل إضافي . المواد المساعدة شائعة المعرفة والاستعمال المقبولة صيدليا بالإضافة إلى المخففات المناسبة الإضافية ، المنكهات ،

عوامل التحلية ، العوامل الملونة ، إلخ يمكن أن تستخدم ، معتمدة على النمط المتطلب للتناول بالإضافة إلى الخصائص الخاصة للمركب النشط المراد استعماله ، على سبيل المثال الذوبانية ، المتاحية الحيوية ، إلخ . المواد المساعدة المناسبة والمحتويات الإضافية يمكن أن تمثل كما وصي بالنسبة للصيدلية ، مستحضرات التجميل ، والمجالات المختصة والتي بتفضيل دونت في دستور الأدوية الأوربي ، الموافق عليها من قبل FDA أو المذكورة في قائمة "GRAS" (قائمة FDA للإضافات الغذائية التي تدرك عامة بأنها آمنة (GRAS)) .

أحد أنماط الاستعمال لمركبات الصيغة العامة ١ أو التكوينات الصيدلانية المشتمة على واحد أو أكثر من المركبات المذكورة عبارة عن التطبيق الفمي ، مثلا ، عن طريق الأقراص ، الحبوب ، حبوب دواء ملبسة ، كبسولات جيلاتينية صلبة و رخوة ، حبيبات ، كريات ، محاليل مائية ، دهنية ، زيتية أو محاليل أخرى ، مستحلبات ، على سبيل المثال مستحلبات زيت في ماء ، لبيوزومات ، معلقات مائية أو زيتية ، أشربة ، إكسيرات ، مستحلبات صلبة ، مشتتات صلبة ، أو مساحيق قابلة للتشتت .

لتحضير التكوينات الصيدلانية لأجل التناول الفمي ، فإن المركبات المناسبة لأغراض الاختراع الحالي كما حدد سلفا يمكن أن تمزج مع مواد مساعدة وسواغات شائعة المعرفة والاستعمال على سبيل المثال ، الصمغ العربي ، التلك ، النشا ، السكريات (على سبيل المثال ، المانيتوز ، ميثيل سليلوز ، لاکتوز) ، جيلاتين ، عوامل منشطة للسطح ، إستيرات الماغنسيوم ، مذيبات مائية أو لامائية ، مشتتات بارافينية ، عوامل ترابط عرضي ، مشتتات ، مستحلبات ، مزلقات (شحوم) ، عوامل حافظة ، عوامل منكهة (مثل ، زيوت الإيثيريال) ، محسنات الذوبانية (مثل ، بنزوات البنزيل ، أو الكحول البنزيلي) أو محسنات متاحة حيويا (مثل ، الجيلوسير) . وفي التكوين الصيدلي ، فإن المحتويات الفعالة يمكن أن تشتت أيضا في جسيم دقيق ، مثلا ، جسيم كبير ، تكوين .

بالنسبة للتناول المعوي ، فإن العوامل النشطة (الفعالة) يمكن أن تذوب أو تعلق في مخفف مقبول صيدليا ، على سبيل المثال ، الماء ، المواد الموازنة ، الزيوت مع أو بدون المذيبات ، العوامل المنشطة للسطح ، المشتتات أو المستحلبات . كزيوت مثلا ، وبدون تحديد ، زيت الزيتون ، زيت الفول السوداني ، زيت بذرة القطن ، زيت فول الصويا ، زيت القندس ، و زيت السمسم يمكن أن تستعمل . عموم القول ،

بالنسبة للتناول المعوي ، فإن العامل المنشط يمكن أن يكون في صورة محلول أو معلق مائي ، دهني ، زيتي أو نوع آخر أو حتى يتم تناوله في صورة ليبوزومات أو معلقات كبيرة.

يمكن تحقيق التطبيق عبر الجلد عن طريق عجنات مناسبة ، كما هو معلوم عامة في المجال ، يرمز تحديداً للتحرير عبر الجلد للعوامل النشطة ، اختياريًا في وجود محسنات نوعية للذوبانية . علاوة على ذلك ، أيضا فإن المستحلبات ، المراهم ، العجائن ، الكريمات أو الهلامات يمكن أن تستعمل للتحرير عبر الجلد .

النمط الآخر المناسب للتناول يتم عن طريق أدوات عبر المهبل (مثلا ، حلقات مهبلية) أو أنظمة ضمن الجهاز البولي (IUS) محتوية على مستودعات لضبط التحرير للعوامل النشطة عبر فترات زمنية ممتدة . بالنسبة للتناول عن طريق المستقيم أو المهبل للدواء ، فإن المركبات يمكن أن تتناول أيضا في صورة تحاميل (لبوس) . تلك التكوينات يمكن أن تحضر عن طريق مزج العقار مع سواغ مناسب غير مهيجة (مثيرة) والتي تكون صلبة عند درجات الحرارة العادية ولكنها سائلة في المستقيم أو درجة حرارة المهبل ولذلك سوف تنصهر في المستقيم أو المهبل لتحرير العقار .

النمط الآخر للتطبيق يتم عن طريق الغرس لبلعة مزدرعة مشتملة على مادة ناقلة خاملة ، على سبيل المثال بوليميرات قابلة للتحلل بيولوجيا أو سيليكونات مصنعة على سبيل المثال مطاط سيليكوني . تلك المواد المزروعة (المغروسة) تصمم لكي تحرر العامل النشط بطريقة محكمة عبر فترة زمنية ممتدة (مثلا ، ٣-٥ سنوات) .

سوف يدرك عن طريق الخبراء في المجال بأن الطريقة المذكورة للتناول سوف تعتمد على تنوع العوامل ، كل منها يعتبر روتينيا عند تناول العوامل العلاجية .

الجرعات الفعلية المطلوبة من العوامل وفقا لهذا الاختراع لأي شخص مريض محدد سوف تعتمد على تنوع من العوامل ، بما فيها ، ولكن لن تحدد بذلك ، الفعالية للمركب النوعي المستخدم ، الحالة لمرضية الخاصة من النوع HSD₁ ، HSD₂ أو HSD₃ المراد معالجتها ، التكوين الخاص المراد صوغه ، نمط تناول ، وقت والامتداد الزمني للتناول ، مسلك تناول و الموضوع الخاص المراد معالجته ، وفوق ذلك عمر الشخص المريض ، وزن الجسم للشخص المريض ، الصحة لعامة للمريض ، الجنس للمريض ، الحمية للمريض ، معدل الإفراز ، التوافقات الدوائية ، وشدة الحالة المراد معالجتها .

سوف يدرك أيضا عن طريق الخبراء في المجال بأن فترة المعالجة المثالية للدواء ، أو نمط المعالجة و العدد اليومي من الجرعات من مركب الصيغة رقم ١ أو ملح مشتق منه مقبول صيدليا لعدد محدد من الأيام ، يمكن أن يتحقق عن طريق الخبراء في المجال باستعمال اختبارات تقليدية لتحديد الجرعة على ضوء البيانات التجريبية لمركب معين . بالنسبة للتناول الفمي ، فإن الجرعة اليومية المثالية المستخدمة عامة سوف تتراوح مما يقرب من ٠,٠١ ميكروجم/كجم - ١٠٠ مجم/كجم من الوزن المحصل للجسم ، وبذلك فإن فترات (كورسات) المعالجة يمكن أن تتكرر في فواصل زمنية مناسبة . تناول للعقارات المتقدمة يمكن أن يتجرع بنسب الوزن والتي تعتبر مكافئة كيميائيا لمعدلات (نسب) الوزن للمركبات الفعالية كليا . الجرعة اليومية للتناول المعوي سوف تكون عامة من ٠,٠١ ميكروجم/كجم - ١٠٠ مجم /كجم من الوزن الكلي للجسم . حمية التجرع المهبالية اليومية يمكن أن تتراوح من ٠,٠١ ميكروجم/كجم - ١٠٠ مجم /كجم من الوزن الكلي للجسم . حمية التجرع الموضوعية اليومية سوف تكون عامة من ٠,١ ميكروجم - ١٠٠ مجم متناولة فيما بين

١-٤ مرة يوميا . التركيز عبر الجلد سوف يكون عامة هو المتطلب للمحافظة على الجرعة اليومية من ٠,٠١ ميكروجم/كجم -١٠٠٠ مجم / كجم من الوزن الكلي للجسم .

الاختصارات و الألفاظ الأولية

كما استخدم هنا ، فإن التعابير التالية تتضمن على المعاني المحددة

أسيتونيتريل	CAN
بتريل	Bn
ثالث - بيوتوكسي كربونيل	BOC
مركز	conc.
أسيتات الايثيل	EtOAc
يوم (أيام)	D
ثنائي كلوروميثان	DCM
٣ ، ٤ - ثنائي هيدرو (٢يد) بيران	DHP
ثنائي أيزوبيوتيل ألنيوم هيدريد	Dibal
ن ، ن - ثنائي ميثيل فورماميد	DMF
ثنائي ميثيل سلفوكسيد	DMSO
ن ، ن - ثنائي ايزوبروبيل متعدد ايثيل أمين	DIPEA
إسترون	E١
إسترا ديول	E٢

EDCI•HCl ١-(٣-dimethylaminopropyl)-٣-ethylcarbodiimide hydrochloride

ER estrogen receptor

h ساعة (ساعات)

HMPA hexamethylphosphoramide

HOBt ١-Hydroxybenzotriazole Hydrate

HSD	hydroxysteroid dehydrogenase	
NAD(P)[H]	nicotinamide-adenine-dinucleotide (phosphate) [reduced NAD(P)]	
NMR	nuclear magnetic resonance	
MeOH	methanol	٥
min	(دقيقة (دقائق)	
PG	protection group	
pTosOH	para-toluene sulphonic acid	
RT	room temperature درجة حرارة الغرفة	
TBME	tert-butyl methyl ether	١٠
THF	tetrahydrofuran	
THP	tetrahydropyran	
TLC	thin-layer chromatography	
TMSCl	trimethylsilylchloride	

١٥

الطرق العامة للتحضير

المركبات وفقا للاختراع الحالي يمكن أن تحضر باستعمال التفاعلات الكيميائية و الطرق الكيميائية المعروفة . ومع ذلك ، فإن طرق التحضير العامة تمثل لكي تساعد القاريء على تحضير مانعات ١٧B-Hydroxysteroid Dehydrogenase عن طريق التفاصيل المحددة المتوفرة بأسفل في الجزء التجريبي لتوضيح الأمثلة المساعدة على التشغيل .

٢٠

كل المجموعات المتغايرة لتلك الطرق هي كما وصف في الوصف العام إذا لم تحدد على وجه التخصيص بأسفل .

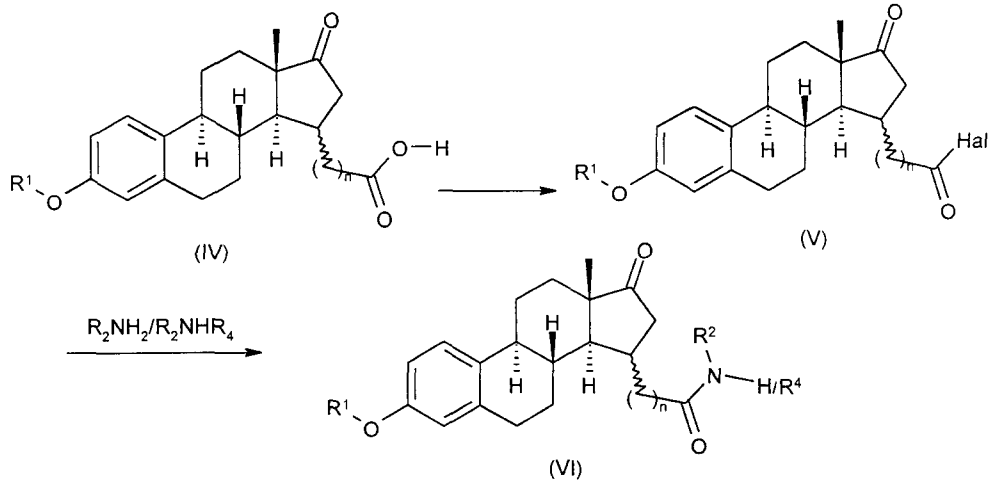
سوف يدرك أن المركبات وفقا للاختراع الحالي عن طريق كل مجموعة وظيفية اختيارية مطلوبة يمكن ألا تحضر بواسطة الطرق المدونة بأسفل . ضمن مقصد كل طريقة ،

فإن البدائل الاختيارية يمكن أن تبدو فوق الكواشف أو الوسائط التي يمكن أن تعمل كمجموعات حامية أو غير مشاركة . باستعمال الطرق المعلومة جيدا للخبراء في المجال ، فإن تلك المجموعات تستقدم و/أو تفصل أثناء إجراء المخططات التحضيرية التي توفر المركبات وفقا للاختراع الحالي .

المركبات وفقا للاختراع الحالي يمكن أن تحضر كما بين في المخططات رقم ٢-٦ الموصوفة في الجزء التجريبي . سوف يبرهن أن المركبات مستبدلة أو معدلة الحلقة الأخرى كما حدد عن طريق الصيغة رقم ١ من عناصر الحماية يمكن أن تحضر بطريقة مناظرة ، مثلا ، عن طريق استعمال النظائر مستبدلة أو معدلة الحلقة من المركب المبدئي (٢) في المخطط رقم ١ .

الاختراع سوف يتضح عن طريق الجزء التجريبي الغير محدد . لكي يتم توضيح الطبيعة وفقا للاختراع الحالي وطريقة المزاوله ، لذلك تمثل الأمثلة لتالية ، ولكنها يجب ألا تؤخذ محددة له .

دياجرامات التدفق



بطريقة مناظرة لل ١ ، يتم تكرار الخطوة رقم ١ ، ١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣-

chlorophenyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol من (١-(٣-chlorophenyl)

hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) و (٤-piperidine)piperidine .

MS (ESI) m/z ٤١٩/٤٢١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{74}H_{73}ClN_7O_2$, ٤١٨.٢٣٨٧; found

(ESI), ٤١٩.٢٤٥١.

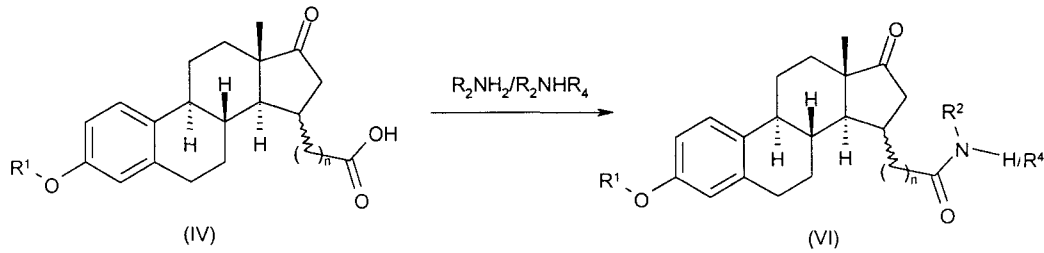
بطريقة مناظرة لل ١ ، يتم تكرار الخطوة رقم ٢ ، ١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣-

chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من (١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-

yl)-١-(٣-chlorophenyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol

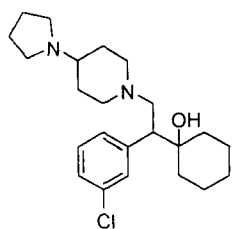
MS (ESI) m/z ٤٠٥/٤٠٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{74}H_{73}ClN_7O \cdot 2 \cdot 0 \cdot HCl$,

٤٧٦.٢١٢٨; found (ESI), ٤٠٥.٢٦٦٤.



١٥

٢٠



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير

من chlorophenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]cyclohexano (٣-
chlorophenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid و (المثال المرجعي رقم ١-أ) و
pyrrolidinyl)piperidine.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير

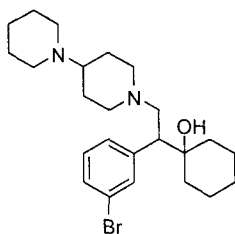
pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethyl]cyclohexanoldihydrochloride من المركب ١-١

. (٣-chlorophenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]cyclohexanol

MS (ESI) m/z ٣٩١/٣٩٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{35}ClN_3O \cdot 2.00 HCl$,

٤٦٢.١٩٧١; found (ESI), ٣٩١.٢٤٩٧.

1-[2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1-(3-bromophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، يتم تحضير الخطوة رقم ١

bromophenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol من (٣-bromophenyl)(١-

. N-(4-piperidine)piperidine و (المثال المرجعي رقم ١-ب) و hydroxycyclohexyl)acetic acid

MS (ESI) m/z ٤٦٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{35}BrN_3O_2$, ٤٦٢.١٨٨٢; found

(ESI), ٤٦٣.١٩٧٥.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-(٣-١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-

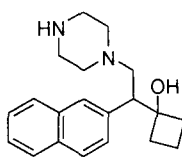
bromophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من

. (٣-bromophenyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol

MS m/z ٤٤٩/٤٥١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{37}BrN_7O \cdot 2.00 HCl$, ٥٢٠.١٦٢٣;

. found (ESI), ٤٤٩.٢١٤٩

١-[١-(٢-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-٤-[١-١

from (١-١ hydroxycyclobutyl)(٢-naphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

tert-butyl ١-١ hydroxycyclobutyl)(٢-naphthyl)acetic acid (المثال المرجعي ١-ج) و

. piperazinecarboxylate

HRMS: calcd for $C_{26}H_{32}N_2O_4$, ٤٢٤.٢٣٦٢; found (ESI_FT), ٤٢٥.٢٤٣٣٧.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-١-[١-(٢-naphthyl)-٢-piperazin-١-

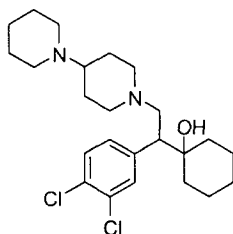
tert-butyl ٤-[١-hydroxycyclobutyl)(٢-١ من ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride

. naphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

HRMS: calcd for $C_{26}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$, ٣٨٢.١٥٧٩; found (ESI_FT), ٣١١.٢١١٨

: ١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclohexanol

dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-(٣,٤-١-[٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-

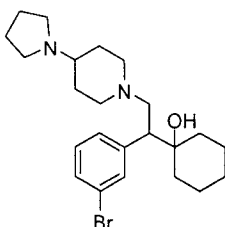
٣,٤-dichloro-alpha-(١-١ من ylethyl]cyclohexanol

N-(٤- و (د-١) الميثال المرجعي) hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid
 . piperidine)piperidine.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (٣,٤-)-١-[(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣,٤-)]
 ١-[(١,٤'-bipiperidin- من dichlorophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
 . ١'-yl)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol

MS *m/z* ٤٣٩/٤٤١/٤٤٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{37}Cl_2N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$,
 . ٥١٠.١٧٣٨; found (ESI), ٤٣٩.٢٢٦٧.

١-[(١-(٣-bromophenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol
 dihydrochloride



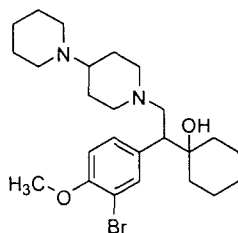
بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير (٤-)-٢-oxo-٢-(٣-bromophenyl)-١-[(١-(٣-bromophenyl)-٢-oxo-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol
 (٣-bromophenyl)(١- من hydroxycyclohexyl)acetic acid
 ٤-(١- و (ب-١) ميثال مرجعي) . pyrrolidiny)piperidine

MS (ESI) *m/z* ٤٤٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}BrN_2O_2$, ٤٤٨.١٧٢٥; four
 (ESI), ٤٤٩.١٧٨٩.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (٤-)-٢-oxo-٢-(٣-bromophenyl)-١-[(١-(٣-bromophenyl)-٢-oxo-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol
 dihydrochloride . bromophenyl)-٢-oxo-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol

MS *m/z* ٤٣٥/٤٣٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٥٠٦.١٤٦٦
 found (ESI), ٤٣٥.٢٠٢١.

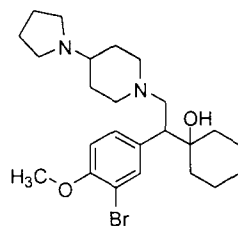
١-[(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol
 dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، ١-(٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣-bromo-٤- methoxyphenyl)-١-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) و ٤-
 . piperidine)piperidine

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-(٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
 . bipiperidin-١'-yl)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol
 . MS m/z ٤٧٩/٤٨١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{20}H_{29}BrN_2O_2 \cdot 2.00$ HCl, ٥٥٠.١٧٢٨; found (ESI), ٤٧٩.٢٢٦٩.

١-[١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



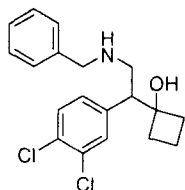
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol
 (مثال مرجعي رقم ١-أ) و ٤- methoxyphenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid
 . (١-pyrrolidinyl)piperidine

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-[١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
 (٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol

MS m/z ٤٦٥/٤٦٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{17}H_{17}BrN_2O_2$ ٢.٠٠ HC ٥٣٦.١٥٧٢; found (ESI), ٤٦٥.٢٠٩٦.

١٠

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ يتم تحضير N -benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(١-hydroxycyclobutyl)acetamide (٣,٤-dichlorophenyl)(١- hydroxycyclobutyl)acetic acid (المثال المرجعي رقم ١-بي) و بنزيل أمين .

HRMS: calcd for $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$, ٣٦٣.٠٧٩٣; found (ESI_FT), ٣٦٤.٠٨٦٥٨.

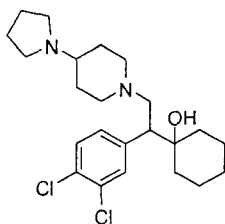
٢ ١-[٢-(benzylamino)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير N -benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride (٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(١-hydroxycyclobutyl)acetamide .

HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}Cl_2NO \cdot HCl$, ٣٨٥.٠٧٦٧; found (ESI_FT),

٣٥٠.١٠٨٣٢

١١

١-[١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-ylpiperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-ylpiperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol

٣,٤-dichloro-alpha- من pyrrolidin-١-ylpiperidin-١-yl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol

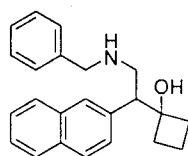
(١-hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (المثال المرجعي رقم ١-د) و (١-٤-

. pyrrolidinyl)piperidine

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٢-(٤-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-٢-oxoethyl)cyclohexanol
 ١-[١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
 . MS *m/z* ٤٢٥/٤٢٧/٤٢٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{27}Cl_2N_2O \cdot 2 \cdot 00 \text{ HCl}$
 ٤٩٦.١٥٨٢; found (ESI), ٤٢٥.٢١٢٩.

١٢

١-[٢-(benzylamino)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(١-hydroxycyclobutyl)-٢-(٢-naphthyl)acetamide من ٢-(٢-naphthyl)acetamide (١-hydroxycyclobutyl) (المثال المرجعي رقم ١-سي) و بنزيل أمين .

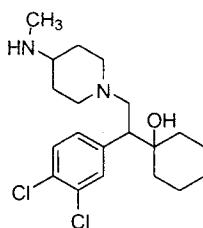
. HRMS: calcd for $C_{27}H_{27}NO_2$, ٣٤٥.١٧٢٩; found (ESI_FT), ٣٤٦.١٧٨٨٥

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-[٢-(benzylamino)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride
 N-benzyl-٢-(١-hydroxycyclobutyl)-٢-(٢-naphthyl)acetamide
 N-benzyl-٢-(١-hydroxycyclobutyl)-٢-(٢-naphthyl)acetamide

HRMS: calcd for $C_{27}H_{27}NO \cdot HCl$, ٣٦٧.١٧٠٣; found (ESI_FT), ٣٣٢.٢٠١٤٦.

١٣

١-{١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-[٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride



٥

١٠

١٥

٢٠

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير - (٣,٤)-tert-butyl {١-[(٣,٤-dichlorophenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate من ٣,٤- dichloro-alpha-(١-hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (المثال المرجعي ١- دي) و ٤-N-boc-aminopiperidine .

MS (ES) m/z ٤٨٥.٢ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$, ٤٨٤.١٨٩٦;
found (ESI), ٤٨٥.١٩٨٧

خطوة رقم ٢ :-

محلول (٣,٤-dichlorophenyl)(١-tert-butyl hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate (٣٦٤ مجم ، ٠,٧٥ مللي مول) في رباعي هيدرو فوران جاف (١ مل) ، أسفل النيتروجين ، يعالج مع محلول من البوران (١ مول في رباعي هيدرو فوران ، ٢,٦٢ مل ، ٢,٦٢ مللي مول) . التفاعل سخن عند ٧٤ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة ، بعد هذه الفترة برد التفاعل وخمد بواسطة إضافة الميثانول (٤ مل) . المذيبات فصلت في الفراغ ، والمنتجات تنقى عن طريق بيوتاج هوارزون (فلاش ٢٥ M ، ممال من ١٠% أسيتات الايثيل / هكسان إلى ٩٠% أسيتات الايثيل / هكسان) لانتاج

١٨٧ مجم (٥٣%) من - (١- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢-tert-butyl hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate كرجوة بيضاء والتي تنقى أولا و ٨٨ مجم (٣١%) من - (١- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢- [٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexano .
tert-butyl {١- [٢- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢- (١-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate
MS (ES) m/z ٤٧١.٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2$, ٤٧٠.٢١٠٣;
found (ESI), ٤٧١.٢١٦٥

المركب ب - (١- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢- [٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexanol

MS m/z ٣٨٥/٣٨٧/٣٨٩ ($[M+H]^+$)

يتم تحويل المركب - (١- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢- [٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexanol إلى ملح هيدروكلوريدي ثنائي عن طريق محلول من حمض الهيدروكلوريك و ثنائي إيثيل إيثير لانتاج ٤٥ مجم (٤١%) من - (١- (٣,٤-dichlorophenyl)-٢- [٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexanol

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-
(٣,٤-dichlorophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetamide
 hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أى) و بنزيل أمين .

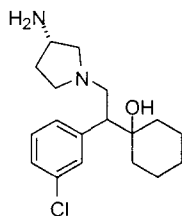
HRMS: calcd for $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$, ٤٠٦.١٢١٥; found (ESI_FT), ٤٠٧.١٢٨٨٥.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٤-[٢-(benzylamino)-١-(٣,٤-
dichlorophenyl)ethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol dihydrochloride
 من N-benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetamide .

HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}Cl_2N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٦٤.٠٩٥٦; found (ESI_FT),
 ٣٩٣.١٤٩٢٤.

١٦

١-[٢-[(٣S)-٣-aminopyrrolidin-١-yl]-١-(٣-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol
dihydrochloride



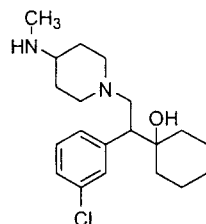
بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير {(S)-١-[٢-(٣-Chloro-phenyl)-٢-(١-
hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-pyrrolidin-٣-yl}-carbamic acid tert-butyl ester
 من hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-pyrrolidin-٣-yl}-carbamic acid tert-butyl ester
 (مثال مرجعي رقم ١-أى) و ٣-chlorophenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid
 . (٣S)-(-)-٣-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolodine

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-[٢-[(٣S)-٣-aminopyrrolidin-١-yl]-
{(S)-١-[٢-(٣-Chloro-phenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
 من phenyl)-٢-(١-hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-pyrrolidin-٣-yl}-carbamic acid tert-
 butyl ester .

HRMS: calcd for $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٣٩٤.١٣٤٥; found (ESI), ٣٢٣.١٨٨٤.

١٧

١-{١-(٣-chlorophenyl)-٢-[٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl}cyclohexanol
dihydrochloride



١ tert-butyl {١-[(٣-chlorophenyl)](١)-hydroxycyclohexyl}acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate من (٣-chlorophenyl)(١)-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) و ٤-N-boc-aminopiperidine .

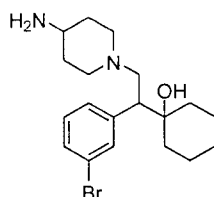
MS m/z ٤٥١/٤٥٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}ClN_2O_2$, ٤٥٠.٢٢٨٥; found (ESI), ٤٥١.٢٣٥٣.

١-{١-(٣-chlorophenyl)-٢-[٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride من tert-butyl {١-[(٣-chlorophenyl)](١)-hydroxycyclohexyl}acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate .

MS m/z ٣٥١/٣٥٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$, ٤٢٢.١٦٥٨; found (ESI), ٣٥١.٢٢٠٨.

١٨

١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]cyclohexanol
dihydrochloride



١ tert-butyl {١-[(٣-bromophenyl)](١)-hydroxycyclohexyl}acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate من (٣-bromophenyl)(١)-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) و ٤-N-boc-aminopiperidine .

٤-N-boc- (مثال مرجعي رقم ١-ب) و hydroxycyclohexyl)acetic acid
aminopiperidine

MS (ES) m/z ٤٩٥.٢ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}BrN_2O_2$, ٤٩٤.١٧٨٠;
found (ESI), ٤٩٥.١٨٦٤.

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١٣ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (٣-tert-butyl {١-[٢-

tert- bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate

butyl {١-[(٣-bromophenylphenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate

MS (ES) m/z ٤٨١.٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{27}BrN_2O_2$, ٤٨٠.١٩٨٨; found (ESI), ٤٨١.٢٠٨١.

بطريقة مناظرة للـ ١٤ ، يتم تحضير (٣-١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-

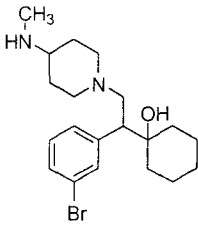
tert-butyl {١-[٢-(٣- bromophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride

. bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate

HRMS: calcd for $C_{19}H_{29}BrN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٥٢.٠٩٩٧; found (ESI), ٣٨١.١٥٢٥.

١٩

١-{١-(٣-bromophenyl)-٢-[٤-(methylamino)piperidin-١-yl]ethyl}cyclohexanol
dihydrochloride



tert-butyl {١-[(٣-bromophenyl)(١- يتم تحضير رقم ١ ، الخطوة رقم ١ ،

(٣-bromophenyl)(١- hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate

٤-N-boc- (مثال مرجعي رقم ١-ب) و hydroxycyclohexyl)acetic acid
aminopiperidine

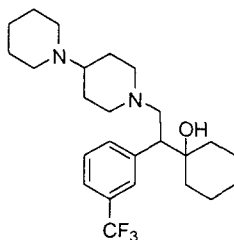
MS (ES) m/z ٤٩٥.٢ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}BrN_2O_2$, ٤٩٤.١٧٨٠;
found (ESI), ٤٩٥.١٨٦٤.

بطريقة مناظرة للـ ١٣ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-[(٣-بromophenyl)phenyl](١-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate من *tert*-butyl (methylamino)piperidin-١-yl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride

MS (ESI) m/z ٣٩٥ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{41}BrN_2O \cdot 2.00$ HC ٤٦٦.١١٥٣; found (ESI), ٣٩٥.١٧٠٨.

٢٠

١-[(٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



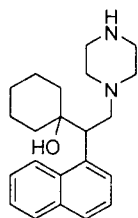
بطريقة مناظرة للـ ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[(٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol من (١-hydroxycyclohexyl)[٣-(trifluoromethyl)phenyl]-٢-oxoethyl}cyclohexanol N-(٤- و (١-إف) مرجعي رقم ١) (trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid . piperidine)piperidine

بطريقة مناظرة للـ ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ١-[(٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من (١-hydroxycyclohexyl)[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid .

m/z ٤٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{26}H_{37}F_3N_2O \cdot 2.00$ HCl, ٥١٠.٢٣٩٢; found (ESI), ٤٣٩.٢٩٢٨.

٢١

١-[(١-(١-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير (١-)-٤-tert-butyl hydroxycyclohexyl(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate (١-من hydroxycyclohexyl(1-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١- إي) و ثالث- بيوتيل -١-بيبرازين كربوكسيلات .

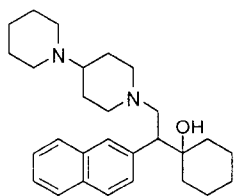
MS (ESI) m/z ٤٥٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O_4$, ٤٥٢.٢٦٧٥; found (ESI_FT), ٤٥٣.٢٧٥١٨.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (١-)-٢-piperazin-١-yl(1-naphthyl)-١-tert-butyl ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride hydroxycyclohexyl(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate .

MS (ESI) m/z ٣٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O \cdot HCl$, ٣٧٤.٢١٢٥; found (ESI_FT), ٣٣٩.٢٤٢٦٨

٢٢

١-٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



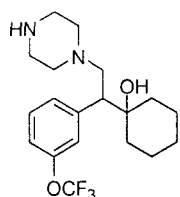
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير (٢-)-١-٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol (١-hydroxycyclohexyl)(٢-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-كيو) و N-(٤-بيبيريدين)بيبيريدين .

بطريقة مناظرة لل ١ ن خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (٢-)-١-٢-(١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من (١,٤'-bipiperidin-١'-yl)-١-(٢-naphthyl)-٢-oxoethyl]cyclohexanol .

MS m/z ٤٢١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{25}N_2O \cdot 2.00$ HCl, ٤٩٢.٢٦٧٤; found (ESI), ٤٢١.٣٢٢٤.

٢٣

١-{٢-piperazin-١-yl}-١-[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ يتم تحضير ٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetyl}piperazine-١-carboxylate من ١-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-١) و ثالث-بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

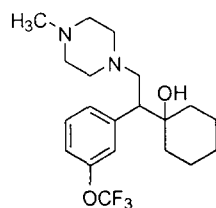
HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2$, ٤٨٦.٢٣٤٢; found (ESI), ٤٨٧.٢٣٩٨.

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetyl}piperazine-١-carboxylate من ٤-tert-butyl (trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride

HRMS: calcd for $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl, ٤٤٤.١٥٥٨; found (ESI), ٣٧٣.٢٠٩٥.

٢٤

١-{٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride

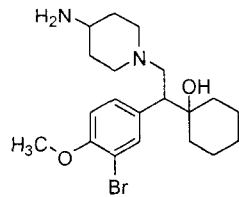


محلول من 1-{2-piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol (٥٩٠ مجم، ١,٥٩ مللي مول) (أنظر ال ٢٣) ، في حمض فورميك (٣,١ مل) عند ٥٠ درجة مئوية ، تعالج بواسطة محلول مائي من الفورمالدهايد (٣٧ % في الماء ، ١,٣ مل ، ١,٩٤ مللي مول) . سخن التفاعل عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ١,٥ ساعة ، وبعد هذه الفترة يصب التفاعل في الماء (٥٠ مل) و يعالج بقاعدة إلى درجة تركيز أس هيدروجيني تساوي ١٠ عن طريق إضافة محلول مائي N ٢ من هيدروكسيد الصوديوم . ومن ثم فإن المنتج يستخلص بواسطة أسيتات الأيثيل (٢٠ مل لثلاث مرات) ، وتجفف الخلاصات العضوية المدمجة فوق سلفات الماغنسيوم و تركز لكي ينتج ٤٤٢ مجم (٧٢%) من 1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol كزيت بلا لون . يذاب المنتج في الميثانول (٠,٥ مل) و المحلول الناتج يعالج بمحلول ميثانولي مشبع من حمض الهيدروكلوريك (٠,٥ مل) متبوعا بثنائي إيثيل إثير (٢ مل) . المحلول يخزن في المبرد لمدة ١٦ ساعة . الراسب الناتج يرشح ويغسل بثنائي إيثيل إثير لينتج ٢٩٩ مجم (٥٧ %) من 1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride كمادة صلبة بيضاء اللون .

HRMS: calcd for $C_{27}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2 \cdot 0.0 HCl$, ٤٥٨.١٧١٥; found (ESI), ٣٨٧.٢٢٦٣.

٢٥

1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ يتم تحضير 1-[3-bromo-4-

tert-butyl {1-[(3-bromo-4-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate من ٣-

bromo-٤-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetic ac (مثال مرجعي ١-أى) و

٤-N-boc-أمينوبيريدين .

MS (ES) m/z ٥٢٥.٢ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{2٥}H_{٢٧}BrN_٢O_٥$, ٥٢٤.١٨٨٦;
found (ESI), ٥٢٥.١٩٧١.

٢ *tert*-butyl {١-[٢-(٣-bromo-٤- يتم تحضير -٣)-bromo-٤- methoxyphenyl]-٢-(١-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate
tert-butyl {١-[٣-bromo-٤-methoxyphenyl](١-
hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate

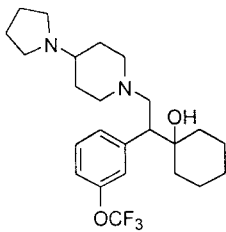
MS (ES) m/z ٥١١.٤ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{2٥}H_{٢٩}BrN_٢O_٤$, ٥١٠.٢٠٩٣;
found (ESI), ٥١١.٢١٤٧.

١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(٣-bromo-٤- يتم تحضير -٣)-bromo-٤- methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
tert-butyl {١-[٢-(٣- methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride
bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-٤-yl}carbamate

MS m/z ٤١١/٤١٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{2٥}H_{٢١}BrN_٢O_٢$ + ٢.٠٠ HC
٤٨٢.١١٠٢; found (ESI), ٤١١.١٦٥٦.

٢٦

١-{٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride



١-{٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol
١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (مثال مرجعي ١-١م) و
٤-(١-بيرروليدينيل)بيبريدين .

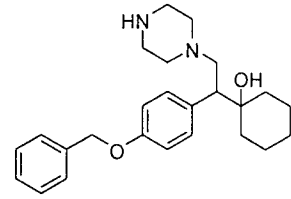
١-{٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride

pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]-٢-
 . oxoethyl)cyclohexanol

MS m/z ٤٢٥ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{25}H_{26}F_3N_2O \cdot 2.00$ HCl, ٤٩٦.٢٢٣٥;
 found (ESI), ٤٢٥.٢٧٨٩.

٢٧

١-{١-[٤-(benzyloxy)phenyl]-٢-piperazin-١-ylethyl)cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٤-[[٤-
 $tert$ -butyl (benzyloxy)phenyl](١-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate من
 (٤-benzyloxyphenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-إن) و
 ثالث-بيوتيل-١-بييرازين كربوكسيلات .

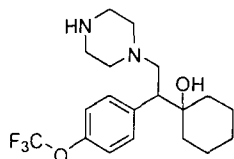
MS (ESI) m/z ٥٠٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{34}N_2O_3$, ٥٠٨.٢٩٣٧; found
 (ESI), ٥٠٩.٣٠٢٧.

١-{١-[٤-(benzyloxy)phenyl]-٢-piperazin-١-ylethyl)cyclohexanol dihydrochloride من $tert$ -butyl ٤-[[٤-
 (benzyloxy)phenyl](١-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate.

HRMS: calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl, ٤٦٦.٢١٥٤; found (ESI), ٣٩٥.٢٦٨٣.

٢٨

١-{٢-piperazin-١-yl)-١-[٤-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol
 dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate من *tert*-butyl ٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate (مثال مرجعي ١-جي) و ثالث-بيوتيل-١-بيبرازين كربوكسيلا ت .

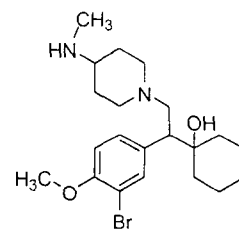
MS (ESI) m/z ٤٨٧ ($[M+H]^+$).

٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate من *tert*-butyl ٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate (مثال مرجعي ٢-جي) بطريقة مناظرة للمصال رقم ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير *tert*-butyl ٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate .

MS m/z ٣٧٣ ($[M+H]^+$); Anal. Calcd for $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00$ HCl $\cdot 2.10$ H₂O: C, ٤٧.٢٣; H, ٦.٩٣; N, ٥.٨٠. Found: C, ٤٦.٩٣; H, ٦.٨٠

٢٩

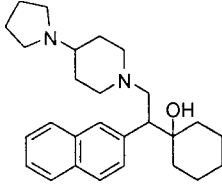
١-((٣-bromo-٤-methoxyphenyl)ethyl)cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-((٣-bromo-٤-methoxyphenyl)ethyl)cyclohexanol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-((١-hydroxycyclohexyl)acetyl)piperazine-1-carboxylate (مثال مرجعي رقم ١-إل) و ٤-N-boc-أمينوبيبريدين .

MS (ES) m/z ٥٢٥.٢ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{20}H_{27}BrN_2O_2$, ٥٢٤.١٨٨٦; found (ESI), ٥٢٥.١٩٧١

١-[١-(٢-naphthyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexanol dihydrochloride

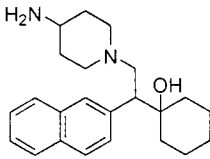


بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[١-(٢-naphthyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl]-٢-oxoethyl]cyclohexanol (١-hydroxycyclohexyl)(٢-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-كيو) و ٤-(١-بيرروليدينيل)بيبريدين .
١-[١-(٢-naphthyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl]ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من ١-[١-(٢-naphthyl)-٢-(٤-pyrrolidin-١-yl)piperidin-١-yl]-٢-oxoethyl]cyclohexanol .

MS m/z ٤٠٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{38}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٧٨.٢٥١٨; found (ESI), ٤٠٧.٣٠٥٥.

٣٢

١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[١-(٢-naphthyl)-٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride (مثال مرجعي رقم ١-كيو) و ٤-boc-N-(١-aminopiperidin-١-yl)-٢-(٢-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-كيو) .

MS (ES) m/z ٤٦٧.٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{28}H_{38}N_2O_2$, ٤٦٦.٢٨٣٢; found (ESI), ٤٦٧.٢٩٠٢.

tert-butyl {1-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate من tert-butyl {1-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate .

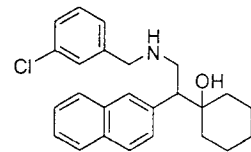
MS (ES) m/z 453.4 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{28}H_{41}N_2O_3$, 452.3039; found (ESI), 453.3095 .

tert-butyl {1-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate من tert-butyl {1-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate .

MS m/z 353 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, 424.2048; found (ESI), 353.2098 .

٣٣

1-[2-[(3-chlorobenzyl)amino]-1-(2-naphthyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



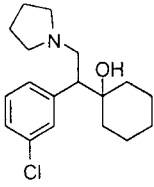
بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير hydroxycyclohexyl-2-(2-naphthyl)acetamide من hydroxycyclohexyl-2-(2-naphthyl)acetamide (1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)acetamide من hydroxycyclohexyl-2-(2-naphthyl)acetamide .

MS (ESI) m/z 408/410 ($[M+H]^+$).

1-[2-[(3-chlorobenzyl)amino]-1-(2-naphthyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من hydroxycyclohexyl-2-(2-naphthyl)acetamide .

MS m/z 394/396 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{26}H_{28}ClNO \cdot HCl$, 429.1626; found (ESI), 394.191 .

1-[1-(3-chlorophenyl)-2-pyrrolidin-1-ylethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ يتم تحضير 1-(1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol من (1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol hydrochloride و بيروليدين .

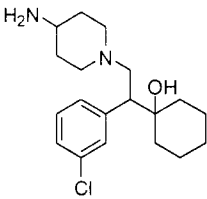
MS (ESI) m/z 322/324 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{18}H_{24}ClNO_2$, 321.1496; found (ESI_FT), 322.10603.

١-بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير 1-(1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol hydrochloride من 1-(1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol .

HRMS: calcd for $C_{18}H_{26}ClNO \cdot HCl$, 343.1470; found (ESI_FT), 308.17736.

٣٥

1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير tert-butyl {1-(1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol} hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-4-yl} carbamate من (1-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)cyclohexanol hydrochloride و أمينوبيريدين .

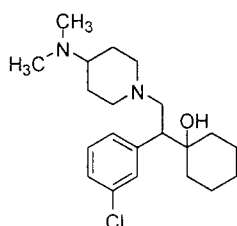
١- (مثال مرجعي رقم ١-أ) و ٤-N-boc-أمينوبيريدين .

MS m/z 451/453 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}ClN_2O_4$, 450.2285; found (ESI), 451.2353.

١-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride من *tert*-butyl {1-[(3-chlorophenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate .
 MS m/z ٣٣٧/٣٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٠٨.١٥٠٢; found (ESI), ٣٣٧.٢٠٢٢ .

٣٦

1-{1-(3-chlorophenyl)-2-[٤-(dimethylamino)piperidin-1-yl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride

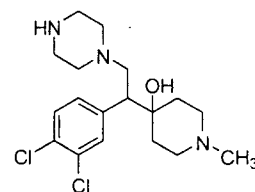


محلول من ١-[2-(٤-aminopiperidin-1-yl)-1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol (٥٠ مجم ، ٠,١٥ مللي مول) (أنظر ال ٣٥) ، في حمض فورميك (٠,٢٨ مل) يعالج بواسطة محلول مائي من الفورمالدهايد (٣٧% في الماء ، ٠,١٢ مل) . التفاعل سخن عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة ، والتي بعدها هذه الفترة يخفف التفاعل بالماء (٣ مل) و يعالج بقاعدة لدرجة تركيز أس هيدروجيني تساوي ١٠ عن طريق محلول مائي ٢ N من هيدروكسيد الصوديوم . المنتج يستخلص بأسيتات الايثيل (٥ مل لأربعة مرات) ، و تجفف الخلاصات العضوية المدمجة فوق سلفات الماغنسيوم و تركز في الفراغ . الزيت الخالي من اللون الناتج يعالج بحمض هيدروكلوريك ميثانولي و ثنائي إيثيل إيثير لينتج ٣٢ مجم (٥٣%) من ١-1-(3-chlorophenyl)-2-[٤-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-ethyl]cyclohexanol dihydrochloride كمادة صلبة بيضاء اللون .

HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}ClN_2O \cdot \text{HCl}$, ٤٠٠.٢٠٤٨; found (ESI), ٣٦٥.٢٣٤٩.

٣٧

٤-[1-(3,٤-dichlorophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-1-methylpiperidin-٤-ol trihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٤-[(٣,٤-tert-butyl dichlorophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetyl]piperazine-١-
carboxylate من ٣,٤-dichlorophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أى) و ثالث-بيوتيل ١-بييرازين كربوكسيلات .

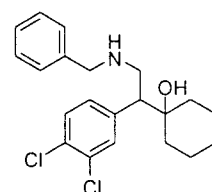
HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}Cl_2N_2O_3$, ٤٨٥.١٨٤٨; found (ESI_FT), ٤٨٦.١٩٣٠٥.

٤-[(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol trihydrochloride من tert-butyl ٤-[(٣,٤-dichlorophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

HRMS: calcd for $C_{28}H_{37}Cl_2N_2O$ + ٣.٠٠ HCl, ٤٧٩.٠٨٣١; found (ESI_FT) ٣٧٢.١٦٠٦٥.

٣٨

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-١-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide من ٣,٤-dichloro-alpha-(١-
hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (مثال مرجعي رقم ١-د) و بنزيل أمين .

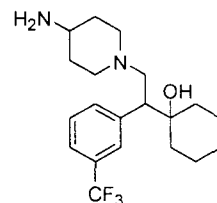
HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}Cl_2NO_2$, ٣٩١.١١٠٦; found (ESI_FT), ٣٩٢.١١٥٩٨.

بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٤-[(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol hydrochloride من N-benzyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-١-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide .

HRMS: calcd for $C_{21}H_{26}Cl_2NO \cdot HCl$, ٤١٣.١٠٨٠; found (ESI_FT), ٣٧٨.١٣٨٦٤.

٣٩

١-{٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride



tert-butyl (١-{(١-تحضير-١) ، يتم تحضيرة رقم ١ ، خطوة رقمة ١ ، بطريقة مناظرة لل ١ ،
hydroxycyclohexyl)[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl}piperidin-٤-yl)carbamate
 من (١-hydroxycyclohexyl)[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (مثال مرجعي
 رقم ١-ام) و ٤-N-boc-أمينوبيريدين .

MS (ES) m/z ٤٨٥.٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{26}H_{30}F_3N_2O_2$, ٤٨٤.٢٥٤٩;
 found (ESI), ٤٨٥.٢٦١٢.

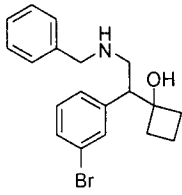
tert-butyl (١-{٢-(١-)
hydroxycyclohexyl)-٢-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}piperidin-٤-yl)carbamate
 من tert-butyl (١-{(١-hydroxycyclohexyl)[٣-
 (trifluoromethyl)phenyl]acetyl}piperidin-٤-yl)carbamate

MS (ES) m/z ٤٧١.٤ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{26}H_{27}F_3N_2O_2$, ٤٧٠.٢٧٥٦;
 found (ESI), ٤٧١.٢٨٥٢.

١-٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol dihydrochloride من tert-butyl (١-{٢-
 (١-hydroxycyclohexyl)-٢-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}piperidin-٤-
 yl)carbamate .

MS m/z ٣٧١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{24}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$, ٤٤٢.١٧٦٦
 found (ESI), ٣٧١.٢٣٠٩.

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclobutyl)acetic acid من hydroxycyclobutyl)acetamide (٣-bromophenyl)(١-hydroxycyclobutyl)acetamide (مثال مرجعي رقم ١-جيه) و بنزيل أمين .

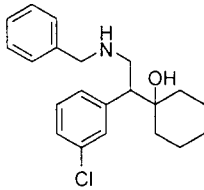
HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}BrNO_2$, ٣٧٣.٠٦٧٧; found (ESI_FT), ٣٧٤.٠٧٤١٥.

٢-[٢-(benzylamino)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]cyclobutanol hydrochloride من N-benzyl-٢-(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclobutyl)acetamide .

HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}BrNO \cdot HCl$, ٣٩٥.٠٦٥٢; found (ESI_FT), ٣٦٠.٠٩٥٤٦.

٤١

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(٣-chlorophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid من hydroxycyclohexyl)acetamide (٣-chlorophenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) و بنزيل أمين .

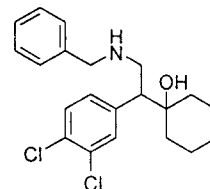
HRMS: calcd for $C_{21}H_{24}ClNO_2$, ٣٥٧.١٤٩٦; found (ESI_FT), ٣٥٨.١٥٦٠٧.

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣-chlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من N-benzyl-٢-(٣-chlorophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide .

HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}ClNO \cdot HCl$, ٣٧٩.١٤٧٠; found (ESI_FT), ٣٤٤.١٧٧٦١.

٤٢

١-[٢-(cyclohexylamino)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-١-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide من ٣,٤-dichloro-alpha-(١-hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (مثال مرجعي رقم ١-د) و هكسيل أمين حلقي

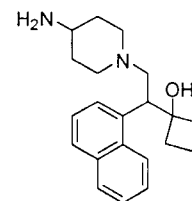
MS (ESI) m/z ٣٨٤/٣٨٦/٣٨٨ ($[M+H]^+$).

١-[٢-(cyclohexylamino)-١-(٣,٤-dichlorophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من N -cyclohexyl-٢-(٣,٤-dichlorophenyl)-١-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide .

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (٣٧٠/٣٧٢/٣٧٤); HRMS: calcd for $C_{21}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$ ٤٠٥.١٣٩٣; found (ESI), ٣٧٠.١٦٨٧; Anal. Calcd for $C_{21}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$: C, ٥٩.٠٠; H, ٧.٤٣; N, ٣.٤٤. Found: C, ٥٩.٠٠; H, ٧.٤٩; N, ٣.٣٧.

٤٣

١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ يتم تحضير ١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride من $tert$ -butyl {١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclobutyl}carbamate

- N-٤ (مثال مرجعي رقم ١-أو) و hydroxycyclobutyl)(١-naphthyl)acetic acid
- boc أمينوبيبيريدين .

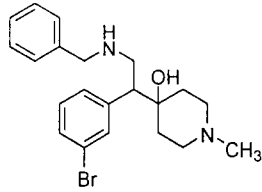
MS (ES) m/z ٤٣٩.٣ ([M+H]⁺).

١-١-٢-٤-aminopiperidin-١-yl)-١-١-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride من *tert*-butyl {١-١-
hydroxycyclobutyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate .

MS (ES) m/z ٣٢٥.٣ ([M+H]⁺); HRMS: calcd for C_{2١}H_{٢٨}N_٢O · ٢.٠٠ HCl, ٣٩٦.١٧٣٥
found (ESI), ٣٢٥.٢٢٧٢.

٤٤

٤-[٢-(benzylamino)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol
dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير N-benzyl-٢-(٣-bromophenyl)-٢-
(٣-bromophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetamide من (مثال مرجعي رقم ١-أو) و بنزيل أمين .

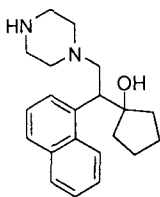
HRMS: calcd for C_{2١}H_{٢٥}BrN_٢O_٢, ٤١٦.١٠٩٩; found (ESI_FT), ٤١٧.١١٦٥٢.

٢-٤-aminopiperidin-١-yl)-١-١-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride من *N*-benzyl-٢-(٣-
bromophenyl)ethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol dihydrochloride من N-benzyl-٢-(٣-
bromophenyl)-٢-(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetamide .

HRMS: calcd for C_{2١}H_{٢٧}BrN_٢O · ٢.٠٠ HCl, ٤٧٤.٠٨٤٠; found (ESI_FT),
٤٠٣.١٣٨٠٢.

٤٥

١-١-١-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclopentanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير-١- tert-butyl ٤-[(١-
 hydroxycyclopentyl)(١-naphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate من (١-
 hydroxycyclopentyl)(١-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-إس) و ثالث-
 بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

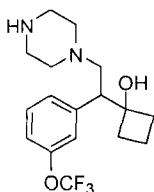
MS (ESI) m/z ٤٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{26}H_{28}N_2O_2$, ٤٣٨.٢٥١٩; found (ESI), ٤٣٩.٢٥٦٣.

١-١-[(١-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclopentanol dihydrochloride من tert-butyl ٤-[(١-
 hydroxycyclopentyl)(١-naphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate.

MS (ESI) m/z ٣٢٥ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٣٩٦.١٧٣٥; found (ESI), ٣٢٥.٢٢٦٧.

٤٦

١-٢-piperazin-١-yl-١-٣-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl)cyclobutanol
 dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير-١- tert-butyl ٤-[(١-
 hydroxycyclobutyl)[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetyl]piperazine-١-carboxylate
 من (١-hydroxycyclobutyl)[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (مثال مرجعي
 رقم ١-كيه) و ثالث-بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

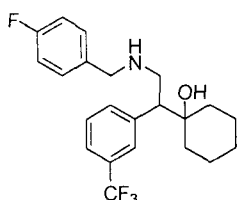
HRMS: calcd for $C_{22}H_{29}F_3N_2O_2$, ٤٥٨.٢٠٢٩; found (ESI), ٤٥٩.٢١١٨.

١-[[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]cyclobutanol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-
 {١-hydroxycyclobutyl}[٣-(trifluoromethoxy)phenyl]acetyl}piperazine-١-
 carboxylate .

HRMS: calcd for $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤١٦.١٢٤٥; found (ESI), ٣٤٥.١٨٠١.

٤٧

١-[[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol
 hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ يتم تحضير ١-[[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol
 hydrochloride من *N*-(٤-fluorobenzyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)-٢-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide
 (مثال مرجعي رقم ١-١م) hydroxycyclohexyl)[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid
 و ٤-فلوروبنزيل أمين .

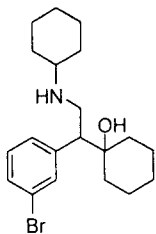
MS (ESI) m/z ٤١٠ ($[M+H]^+$).

١-[[٣-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol hydrochloride من *N*-(٤-
 fluorobenzyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)-٢-[٣-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

MS (ESI) m/z ٣٩٦ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{25}F_3NO \cdot HCl$, ٤٣١.١٦٣٩;
 found (ESI), ٣٩٦.١٩٣١.

٤٨

١-[[٣-(bromophenyl)-٢-(cyclohexylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير 2-(3-bromophenyl)-N-cyclohexyl-

acetamide (1-hydroxycyclohexyl)- ن - (3-bromophenyl) (١) -

hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-ب) و هكسيل أمين حلقي .

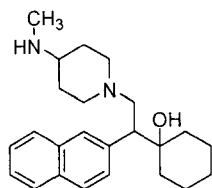
MS (ESI) m/z 394/396 ($[M+H]^+$).

٢-(3-bromophenyl)-1- [١-بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير (cyclohexylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من ٢-(3-bromophenyl)-N-cyclohexyl-٢-(1-hydroxycyclohexyl)acetamide .

MS (ESI) m/z 380/382 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{31}BrNO \cdot HCl$, 410.1278; found (ESI), 380.1074.

٤٩

١-[٢-[٤-(methylamino)piperidin-١-yl]-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ يتم تحضير tert-butyl {١-[١- (١) -

hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl} carbamate ن - (١) -

hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-سي) و ٤-N -

boc - أمينوبيريدين .

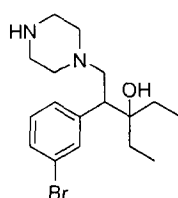
MS (ES) m/z 467.3 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{28}H_{38}N_2O_4$, 466.2832; found (ESI), 467.2902.

١-[(1-(methylyamino)piperidin-٤-yl)-٢-ethyl]-٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-yl]pentan-٣-ol dihydrochloride .

MS *m/z* ٣٦٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{34}N_4O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٣٨.٢٢٠٥; found (ESI), ٣٦٧.٢٧٦٣.

٥٠

٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride



٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-yl]pentan-٣-ol dihydrochloride .

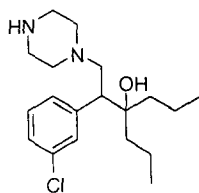
MS (ESI) *m/z* ٤٦٩/٤٧١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}BrN_2O_2$, ٤٦٨.١٦٢٤; found (ESI_FT), ٤٦٩.١٧٠٧١.

٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-bromophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-yl]pentan-٣-ol dihydrochloride .

MS (ESI) *m/z* ٣٥٥/٣٥٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{17}H_{21}BrN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٤٢٦.٠٨٤٠; found (ESI_FT), ٣٥٥.١٣٨٧٨.

٥١

٤-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]heptan-٤-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير tert-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)-٣-hydroxy-٣-propylhexanoyl]piperazine-١-carboxylate من ٢-(٣-chlorophenyl)-٣-hydroxy-٣-propylhexanoic acid (مثال مرجعي رقم ١-يو) و ثالث-بيوتيل-١-بيبرازين كربوكسيلات .

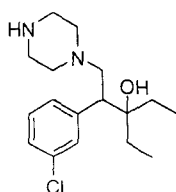
MS (ESI) m/z ٤٥٣/٤٥٥ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{24}H_{37}ClN_2O_2$, ٤٥٢.٢٤٤٢; found (ESI_FT), ٤٥٣.٢٥٢٥٥.

٤-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]heptan-٤-ol dihydrochloride من tert-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)-٣-hydroxy-٣-propylhexanoyl]piperazine-١-carboxylate .

MS (ESI) m/z ٣٣٩/٣٤١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$ ٤١٠.١٦٥٨; found (ESI_FT), ٣٣٩.٢١٩١٦.

٥٢

٢-(٣-chlorophenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير tert-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)-٣-ethyl-٣-hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate من ٢-(٣-chlorophenyl)-٣-ethyl-٣-hydroxypentanoic acid (مثال مرجعي رقم ١-في) و ثالث-بيوتيل-١-بيبرازين كربوكسيلات .

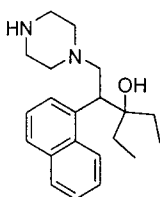
MS (ESI) m/z ٤٢٥/٤٢٧ ($[M+H]^+$).

١-ethyl-٣-(٣-chlorophenyl)-٢-بطريقة مناظرة للخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير
 ١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)-
 ٣-ethyl-٣-hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate .

MS (ESI) m/z ٣١١/٣١٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{17}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$, ٣٤٦.١٥٧٤
 found (ESI_FT), ٣١١.١٨٨٠٣.

٥٣

٣-ethyl-٢-(١-naphthyl)-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride



١ *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)- بطريقة مناظرة للخطوة رقم ١ ، يتم تحضير
 ٣-ethyl-٣-hydroxy-٢- من ٣-ethyl-٣-hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate
 (١-naphthyl)pentanoic acid (مثال مرجعي رقم ١-دبليو) و ثالث-بيوتيل ١-بيبرازين
 كربوكسيلات .

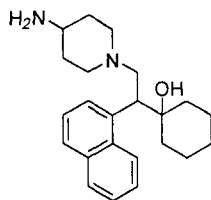
MS (ESI) m/z ٤٤١.٢٧٦٦ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O_2$, ٤٤٠.٢٦٧٥;
 found (ESI), ٤٤١.٢٧٦٦.

٣-ethyl-٢-(١-naphthyl)-١-piperazin-١-ylpentan-٣-ol dihydrochloride من *tert*-butyl ٤-[٢-(٣-chlorophenyl)-٣-ethyl-٣-
 hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate .

MS (ESI) m/z ٣٢٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}N_2O \cdot 2.00 HCl$, ٣٩٨.١٨٩٢;
 found (ESI), ٣٢٧.٢٤٢٦.

٥٤

١-[٢-(٤-aminopiperidin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير (١)-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate
 (١)-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate (مثل مرجعي رقم ١-اي) و N-٤ - boc -أمينوبيريدين .

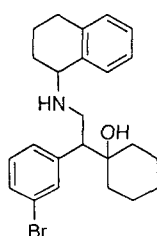
MS (ESI) m/z ٤٦٧ ($[M+H]^+$).

١-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate
 (١)-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate dihydrochloride ، يتم تحضير

MS (ESI) m/z ٣٥٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O \cdot 2.00$ HCl, ٤٢٤.٢٠٤٨; found (ESI), ٣٥٣.٢٥٨٣.

٥٥

١-[(١)-((٣-bromophenyl)-٢-(١,٢,٣,٤-tetrahydronaphthalen-١-ylamino)ethyl)cyclohexanol hydrochloride



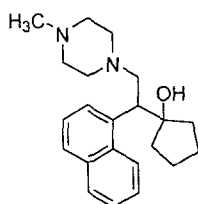
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير (١)-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate
 (١)-tert-butyl {١-[(١)-hydroxycyclohexyl)(١-naphthyl)acetyl]piperidin-٤-yl}carbamate (مثل مرجعي رقم ١-ب) و ٣، ٢، ١ ،
 ٤،-رباعي هيدرو-١-نافثيل أمينو .

MS (ESI) m/z ٤٤٢/٤٤٤ ($[M+H]^+$).

١-[(٣-bromophenyl)-٢-(١,٢,٣,٤-tetrahydronaphthalen-١-ylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من ٢-(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)-N-١,٢,٣,٤-tetrahydronaphthalen-١-ylacetamide.
MS (ESI) m/z ٤٢٨/٤٣٠ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}BrNO \cdot HCl$, ٤٦٣.١٢٧٨ found (ESI), ٤٢٨.١٥٩٣.

٥٦

١-[٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclopentanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ١-[٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclopentanol من (١-hydroxycyclopentyl)(١)-naphthyl)-٢-oxoethyl]cyclopentanol (مثال مرجعي رقم ١-إس) و N-ميثيل بيبرازين .

MS (ESI) m/z ٣٥٣ ($[M+H]^+$).

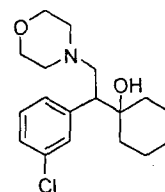
١-[٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-١-(١-naphthyl)ethyl]cyclopentanol dihydrochloride من ١-[٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-١-(١-naphthyl)-٢-oxoethyl]cyclopentanol .

MS m/z ٣٣٩ ($[M+H]^+$);

HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O \cdot 2.00 HCl$, ٤١٠.١٨٩٢; found (ESI), ٣٣٩.٢٤١٩.

٥٧

١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-morpholin-٤-ylethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ يتم تحضير ١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-morpholin-٤-yl]-٢-oxoethyl]cyclohexanol من (٣-bromophenyl)(١-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-ب) و مورفولين .

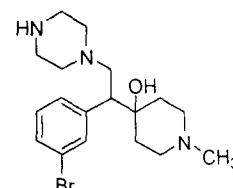
HRMS: calcd for $C_{18}H_{24}ClNO_2$, ٣٣٧.١٤٤٥; found (ESI_FT), ٣٣٨.١٥٢١.

١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-morpholin-٤-ylethyl]cyclohexanol hydrochloride من ١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-morpholin-٤-yl]-٢-oxoethyl]cyclohexanol.

HRMS: calcd for $C_{18}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$, ٣٥٩.١٤١٩; found (ESI_FT), ٣٢٤.١٧١٣٧.

٥٨

٤-[١-(٣-bromophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ الخطوة رقم ١ يتم تحضير tert-butyl ٤-[١-(٣-bromophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetyl]piperazine-١-carboxylate من (٣-bromophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ) ، و ثالث-بيوتيل . ابيرازين كربوكسيلات .

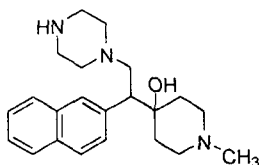
HRMS: calcd for $C_{23}H_{28}BrN_2O_4$, ٤٩٥.١٧٣٣; found (ESI_FT), ٤٩٦.١٨٠٨٢.

٢ و بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير tert-butyl ٤-[١-(٣-bromophenyl)(٤-hydroxy-١-methylpiperidin-٤-yl)acetyl]piperazine-١-carboxylate من ٤-[١-(٣-bromophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]-١-methylpiperidin-٤-ol dihydrochloride .

HRMS: calcd for $C_{18}H_{28}BrN_2O \cdot 3.00 HCl$, ٤٨٩.٠٧١٦; found (ESI_FT) ٣٨٢.١٤٩٥٢.

٥٩

1-methyl-4-[1-(2-naphthyl)-2-piperazin-1-ylethyl]piperidin-4-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة للـ ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير 4-[(2-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)(2-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate (من 4-[(2-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)(2-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylic acid (مثال مرجعي ١-إكس) و ثالث-بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

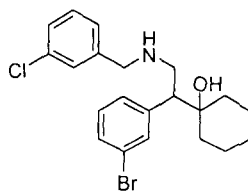
HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O_2$, 467.2784; found (ESI_FT), 468.2806.

١-بطريقة مناظرة للـ ١ ، الخطوة رقم ٢ ، يتم تحضير 1-methyl-4-[1-(2-naphthyl)-2-piperazin-1-ylethyl]piperidin-4-ol dihydrochloride من 4-[(2-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)(2-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate .

HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, 461.1767; found (ESI_FT) 354.2540.

٦٠

1-[1-(3-bromophenyl)-2-[(3-chlorobenzyl)amino]ethyl]cyclohexanol hydrochloride



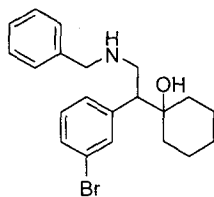
٢٠-بطريقة مناظرة للـ ١ الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير 1-[1-(3-bromophenyl)-2-[(3-chlorobenzyl)amino]ethyl]cyclohexanol (من 1-(3-bromophenyl)-2-[(3-chlorobenzyl)amino]ethylamine و 3-chlorobenzylamine (مثال مرجعي رقم ١-ب) و 3-chlorobenzylamine أمين . MS (ESI) m/z 436/438/440 ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ يتم تحضير ٣-[(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من ٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide .

MS (ESI) m/z ٤٢٢/٤٢٤/٤٢٦ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{20}BrClNO \cdot HCl$ ٤٥٧.٠٥٧٥; found (ESI), ٤٢٢.٠٨٧٣.

٦١

١-[٢-(benzylamino)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير ٢-(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide من ١-(٣-bromophenyl)acetamide و بنزيل أمين .

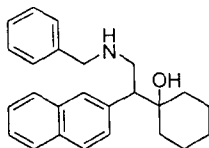
HRMS: calcd for $C_{21}H_{24}BrNO_2$, ٤٠١.٠٩٩٠; found (ESI_FT), ٤٠٢.١٠٥٥٧.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١-[٢-(benzylamino)-١-(٣-bromophenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من ٢-(٣-bromophenyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide.

HRMS: calcd for $C_{21}H_{26}BrNO \cdot HCl$, ٤٢٣.٠٩٦٥; found (ESI_FT), ٣٨٨.١٢٧٨٥.

٦٢

١-[٢-(benzylamino)-١-(٢-naphthyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ يتم تحضير ٢-(١-hydroxycyclohexyl)-٢-(٢-naphthyl)acetamide من ٢-(٢-naphthyl)acetamide (مثال) و بنزيل أمين .

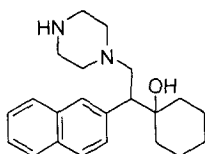
HRMS: calcd for $C_{26}H_{27}NO_2$, ٣٧٣.٢٠٤٢; found (ESI_FT), ٣٧٤.٢١٠٨٢.

١-[(2-(benzylamino)-1-(2-naphthyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من N-benzyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(2-naphthyl)acetamide . يتم تحضير

HRMS: calcd for $C_{20}H_{29}NO \cdot HCl$, ٣٩٥.٢٠١٦; found (ESI_FT), ٣٦٠.٢٣١٦٤.

٦٣

: ١-[(1-(2-naphthyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير tert-butyl ٤(1-hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate من (1-hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-سي) و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات

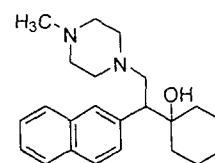
MS (ESI) m/z ٤٥٣ ($[M+H]^+$).

١-[(1-(2-naphthyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride من tert-butyl ٤(1-hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate . يتم تحضير

MS (ESI) m/z ٣٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O \cdot 2.00 HCl$, ٤١٠.١٨٩٢; found (ESI_FT), ٣٣٩.٢٤٢٦.

٦٤

١-[(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(2-naphthyl)ethyl]cyclohexanol dihydrochloride

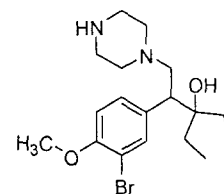


بطريقة مناظرة للـ ٢٤ ، فقد تم تحضير ٢- (٤-methylpiperazin-١-yl)-١- (٢-ethyl-١-(٢-naphthyl)-٢-piperazin-١-yl)-١-ethyl]cyclohexanol dihydrochloride (أنظر الـ ٦٣) .

MS (ESI) m/z ٣٥٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}N_2O \cdot 2.00$ HCl, ٤٢٤.٢٠٤٨; found (ESI_FT), ٣٥٣.٢٥٩٩٤.

٦٥

٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-١-piperazin-١-yl]pentan-٣-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة للـ ١ ، الخطوة رقم ١ يتم تحضير ٤- (٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-٣-hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate من ٢- (٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-٣-hydroxypentanoic acid (مثال مرجعي ١- واي) و ثالث-بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلاط .

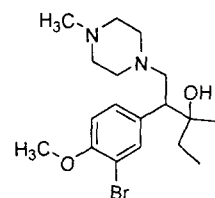
MS (ESI) m/z ٤٩٩/٥٠١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}BrN_2O_3$, ٤٩٨.١٧٢٩ found (ESI), ٤٩٩.١٧٩٣.

بطريقة مماثلة للـ ١ ، الخطوة رقم ٢ يتم تحضير ٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-١-(٤-methylpiperazin-١-yl)pentan-٣-ol dihydrochloride من ٤-tert-butyl [٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-٣-hydroxypentanoyl]piperazine-١-carboxylate.

MS m/z ٣٨٥/٣٨٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{18}H_{29}BrN_2O_2 \cdot 2.00$ HCl ٤٥٦.٠٩٤٦; found (ESI), ٣٨٥.١٤٩٤.

٦٦

٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-١-(٤-methylpiperazin-١-yl)pentan-٣-ol dihydrochloride

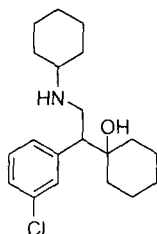


بطريقة مناظرة للـ ٢٤، يتم تحضير ٢-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٣-ethyl-١-(٤-methylpiperazin-١-yl)pentan-٣-ol dihydrochloride (أنظر الـ ٦٥).

MS (ESI) m/z ٣٩٩/٤٠١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}BrN_2O_2 \cdot 2 \cdot 0.00$ HCl ٤٧٠.١١٠٢; found (ESI), ٣٩٩.١٦٣٢.

٦٧

١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-(cyclohexylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة للـ ١، الخطوة رقم ١ يتم تحضير ٢-(٣-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-٢-(1-hydroxycyclohexyl)acetamide (مثال مرجعي ١-١) و هكسيل أمين حلقي.

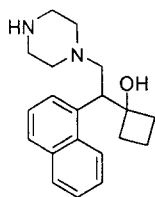
MS (ESI) m/z ٣٥٠/٣٥٢ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة للـ ١ الخطوة رقم ٢، يتم تحضير ١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-(cyclohexylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride (cyclohexylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride من ٢-(٣-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-٢-(1-hydroxycyclohexyl)acetamide.

MS (ESI) m/z ٣٣٦/٣٣٨ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{27}ClNO \cdot HCl$, ٣٧١.١٧٨٣ found (ESI), ٣٣٦.٢٠٦.

٦٨

١-[١-(١-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride



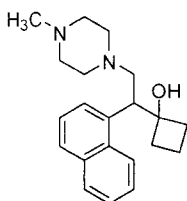
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير (١)-٤-tert-butyl hydroxycyclobutyl(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate (١- من hydroxycyclobutyl(1-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي-١ أو) وثالث بيوتيلي ١- بيبيرازين كربوكسيلات .

MS (ESI) m/z ٤٢٥ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١-٢-piperazin-(1-naphthyl)-١-tert-butyl ٤-[(1- من ١-ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride hydroxycyclobutyl(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate .

٦٩

١-٢-(٤-methylpiperazin-1-yl)-١-(1-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride



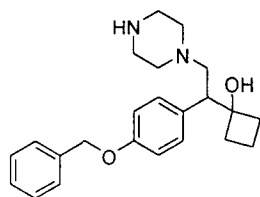
بطريقة مناظرة لل ٢٤ ، فقد تم تحضير (١)-١-(1-naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride (١-٢-(٤-methylpiperazin-1-yl)-١- من naphthyl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride (أنظر ال ٦٨) .

MS (ES) m/z ٣٢٥.٣ ($[M+H]^+$);

HRMS: calcd for $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$, ٣٩٦.١٧٣٥; found (ESI), ٣٢٥.٢٢٧٨.

٧٠

١-١-٤-(benzyloxy)phenyl]-٢-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride



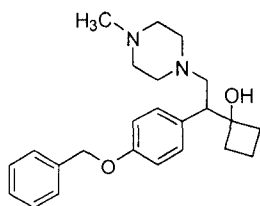
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير ٤-[[٤-*tert*-butyl (benzyloxy)phenyl]-1-hydroxycyclobutyl]acetyl]piperazine-1-carboxylate من ٤- (benzyloxy)phenyl)-1-hydroxycyclobutyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-زد) و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

MS (ESI) m/z ٤٨١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{28}H_{37}N_2O_5$, ٤٨٠.٢٦٢٤; found (ESI), ٤٨١.٢٧١٦.

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ فقد تم تحضير ١-[[٤-((benzyloxy)phenyl)-2-tert-butyl piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol dihydrochloride (benzyloxy)phenyl]-1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate. HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O_5 \cdot 2 \cdot 0.0$ HCl, ٤٣٨.١٨٤١; found (ESI), ٣٦٧.٢٣٨٩.

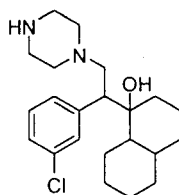
٧١

١-[[١-[[٤-((benzyloxy)phenyl)-2-(٤-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ٢٤ ، فقد تم تحضير ١-[[١-[[٤-((benzyloxy)phenyl)-2-(٤-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol dihydrochloride (أنظر المثال رقم ٧٠) . HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}N_2O_5 \cdot 2 \cdot 0.0$ HCl, ٤٥٢.١٩٩٧; found (ESI), ٣٨١.٢٥٢٦.

١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-١-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ١ فقد تم تحضير ٤-[١-(٣-tert-butyl

chlorophenylphenyl)(١-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

من ٣-chlorophenyl)(١-hydroxydecahydronaphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ)

و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

MS (ESI) m/z ٤٩١/٤٩٣ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ فقد تم تحضير ٢-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-

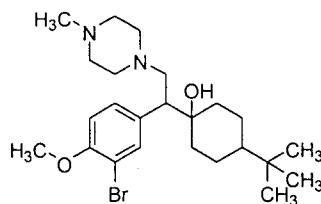
tert-butyl ٤- piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-١-ol dihydrochloride

[١-(٣-chlorophenylphenyl)(١-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate.

MS (ES) m/z ٣٧٧.٣ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{23}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$,

٤٤٨.١٨١٥; found (ESI), ٣٧٧.٢٣٥١.

١-[١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)ethyl]-٤-tert-butylcyclohexanol dihydrochloride



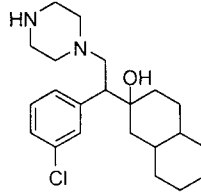
بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير ١-[١-(٣-bromo-٤-methoxyphenyl)-
٣-bromo-٤- من ٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)-٢-oxoethyl]-٤-tert-butylcyclohexanol
 methoxyphenyl)(٤-tert-butyl-١-hydroxycyclohexyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١ -
 ب ب) و N-ميثيل بيبرازين .

MS (ESI) m/z ٤٨١/٤٨٣ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١-[١-(٣-bromo-٤-
 methoxyphenyl)-٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)ethyl]-٤-tert-butylcyclohexanol
 dihydrochloride (مثال مرجعي رقم ١ -
 methylypiperazin-١-yl)-٢-oxoethyl]-٤-tert-butylcyclohexanol
 MS (ESI) m/z ٤٦٧/٤٦٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{2٤}H_{٢٩}BrN_٢O_٢ \cdot ٢.٠٠ HCl$,
 ٥٣٨.١٧٢٨; found (ESI), ٤٦٧.٢٢٥٨.

٧٤

٢-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-٢-ol
 dihydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير ٤-[١-(٣-
chlorophenylphenyl)(٢-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate
 من (مثال مرجعي رقم ١ -
 سي سي) و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

MS (ESI) m/z ٤٩١/٤٩٣ ($[M+H]^+$).

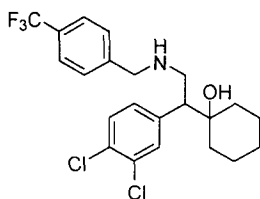
بطريقة مناظرة لل ١ ، خطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ٢-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-
tert-butyl ٤- من piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-٢-ol dihydrochloride

[1-(3-chlorophenylphenyl)(2-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate.

MS (ESI) m/z 377 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{27}ClN_2O$ 377.1815; found (ESI), 377.2346.

٧٥

1-(1-(3,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]amino]ethyl)cyclohexanol hydrochloride



بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ١ فقد تم تحضير ٢-(1-3,4-dichlorophenyl)-2-

hydroxycyclohexyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide من 3,4-dichloro-alpha-

(1-hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (مثال مرجعي رقم ١-دي) و ٤-ثلاثي

فلوميثيل بنزيل أمين .

MS (ESI) m/z 460/462/464 ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة لل ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١-(1-(3,4-dichlorophenyl)-2-

hydroxycyclohexyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]amino}ethyl)cyclohexanol hydrochloride من ٢-(3,4-

dichlorophenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)-N-[4-

(trifluoromethyl)benzyl]acetamide

MS (ESI) m/z 446/448/450 ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$,

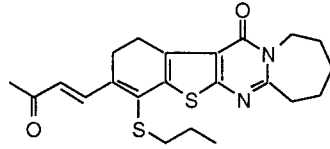
446.0954; found (ESI), 446.1232; Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$: C,

54.73; H, 5.22; N, 2.90. Found: C, 54.69; H, 4.99; N, 2.78.

الطريقة العامة لتحضير المركب رقم ١٠a - ١٠b

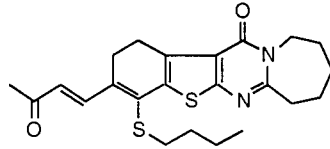
قلب هيدروكسيد بوتاسيوم (٠,٥٨ مللي مول) و EtSH (٠,٥٩ مللي مول) في إيثانول (٥ مل) لمدة ٣٠ دقيقة ، متبوعة بإضافة المركب ٤a في أسيتون (٤٠ مل) . بعد ٣٠ دقيقة ، أضيف الماء (٢٥٠ مل) و قلب المخلوط حتى ترسب المنتج . بالترشيح يحصل على المركب ١٠a كمسحوق أصفر اللون بإنتاجية تساوي ٨٦ % .

١٠a ١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-Octahydro-١٣-oxo-٤-(propylthio)[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]-pyrimido-[١,٢-a]azepine-٣-(٣-oxo)but-١-ene



¹H NMR (CDCl₃) δ ١.٠٠ (٣H, t), ١.٦٠ (٢H, m), ١.٨٥ (٦H, m), ٢.٣٩ (٣H, s), ٢.٧٥ (٤H, m), ٣.٠٥ (٢H, m), ٣.٢٧ (٢H, m), ٤.٣٧ (٢H, m), ٦.٣٥ (١H, d), ٨.٢٨ (١H, d)

١٠b ١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-Octahydro-١٣-oxo-٤-(butylthio)[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]-pyrimido-[١,٢-a]azepine-٣-(٣-oxo)but-١-ene

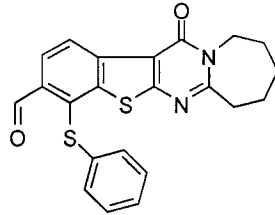


¹H NMR (CDCl₃) δ ٠.٨٨ (٣H, t), ١.٤٦ (٤H, m), ١.٨٥ (٦H, m), ٢.٣٨ (٣H, s), ٢.٧٦ (٤H, m), ٣.٠٥ (٢H, m), ٣.٢٧ (٢H, m), ٤.٣٧ (٢H, m), ٦.٣٥ (١H, d), ٨.٢٧ (١H, d)

الأمثلة الإضافية

١٢ ٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-Hexahydro-١٣-oxo-٤-(phenylthio)-

[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٣-carbaldehyde



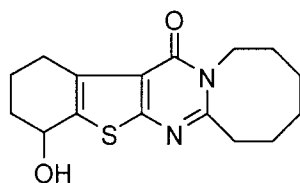
المركب ٥a (١٠٠ مجم ، ٢٤٥ مللي مول) و DDQ (٦٧ مجم ، ٢٩٥ مللي مول) يرتجع طوال يوم في ١٥ مل من البنزين الجاف . يرد مخلوط التفاعل لدرجة حرارة الغرفة و رشح عبر عمود قصير من هلام السيليكا . بخر المذيب . المنتج رقم ١٢ أعيد بلورته من إيثانول / إيثير بترول .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ ١.٨٦ (٦H, m), ٣.١٢ (٢H, m), ٤.٤٧ (٢H, m), ٧.١٦ (٥H, m), ٨.١٦ (١H, d), (١H, d), ١٠.٧٨ (١H, s)

١٣

١,٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١,١٢-Decahydro-٤-hydroxy-١٤H-

[١]benzothieno[٢,٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azocin-١٤-one



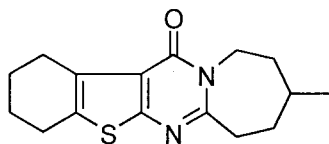
إلى المركب ٣d (٢٠٠ مجم ، ٠,٦٦ مللي مول) في ٥ مل من رباعي هيدروفوران و ١٥ مل من إيثانول ، أضيف بورات الصوديوم (٣٣ مجم ، ٠,٨٦ مللي مول) و قلب مخلوط التفاعل لمدة ١٥ دقيقة . خمد التفاعل بالماء و استخلص بواسطة كلوريد الميثيلين . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي و جففت بسلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب . نقي المنتج بواسطة كروماتوجرافية الوميض باستعمال كلوريد ميثيلين / أسيتات إيثيل بنسبة ١ : ١ كمنقي .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ ١.٤٢ (٢H, m), ١.٥٩ (٢H, m), ١.٩٥ (٧H, m), ٢.١٤ (٢H, m), ٣.٠٥ (٤H, m), ٤.٢٩ (٢H, m), ٤.٨٧ (١H, m)

١٤

٩-Methyl-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro-[١]benzothieno[٢,٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepin-

١٣(١H)-one



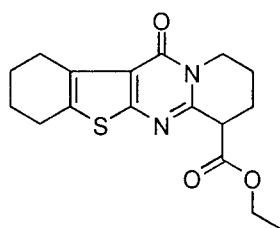
حضر المركب بالطريقة الموصوفة للمركب ٢a-I باستخدام ٤-ميثيل-كابترولاكتام كمادة مبدئة .

$^1\text{H NMR } \delta$ ٠.٩٨ (٣H, d), ١.٢٦ (٢H, m), ١.٨٤ (٥H, m), ٢.٠٤ (٢H, m), ٢.٧٤ (٢H, m), ٣.٠١ (٤H, m), ٣.٥١ (١H, m), ٥.١٧ (١H, m)

MS (m/z) ٢٨٨

١٥ ١,٢,٣,٤,٧,٩,١٠,١٢-Octahydro-١٢-oxo-٨H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidi

carboxylic acid ethyl ester



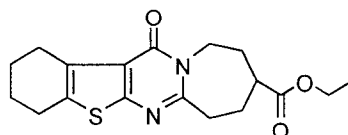
المركب حضر بالطريقة الموصوفة بالنسبة الى ٢a-I باستخدام ٣-إيثوكسي-كربونيل-٢-بيبيريدون كمادة مبدئة .

$^1\text{H NMR } \delta$ ١.٢٤ (٣H, t), ١.٩٩ (٧H, m), ٢.٢٧ (١H, m), ٢.٧٤ (٢H, m), ٢.٩٩ (٢H, m), ٤.٠١ (٣H, m), ٤.٢٠ (٢H, q)

MS (m/z) ٣٣٢

١٦ ١,٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-Decahydro-١٣-oxo-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-

a]azepine-٩-carboxylic acid ethyl ester

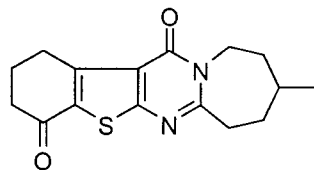


المركب حضر بالطريقة الموصوفة للمركب ٢a-I ولكن باستخدام إيثيل ٧-أكسو-٤-أزيبان كربوكسيلات كمادة مبدئة .

$^1\text{H NMR } \delta$ ١.٢٣ (٣H, t), ١.٨٨ (٦H, m), ٢.١٥ (٢H, m), ٢.٧٢ (٣H, m), ٣.٠٣ (٤H, m), ٣.٩١

(¹H, m), ٤.١٣ (٢H, q), ٤.٨٤ (¹H, m)

١٧ ٢,٣,٨,٩,١٠,١١-Hexahydro-٩-methyl-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-
٤,١٣(¹H, ٧H)-dione

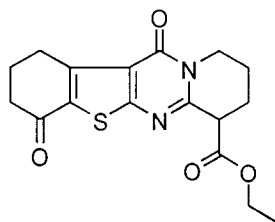


إلى المركب رقم ١٤ (٤ جم، ١٣,٩ مللي مول) ، بيروكسيد ثنائي سلفات البوتاسيوم (١١,٣ جم ، ٤١,٦ مللي مول) و CuSO₄·٥H₂O ، أضيف ٢٥٠ مل من الأسيتونيتريل / الماء بنسبة ١ : ١ . سخن مخلوط التفاعل حتى الارتجاع لمدة ٣٠ دقيقة . خمد التفاعل بالماء و استخلص بواسطة كلوريد الميثيلين . غسلت الطبقة العضوية بواسطة ثيوسلفات الصوديوم ١٠% ، وجففت عبر سلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب و نقي المنتج بواسطة كروماتوجرافية الوميض باستعمال كلوريد ميثيلين/ إيثانول بنسبة ٩ : ١ كمنقي .

¹H NMR (CDCl₃) δ ١.٠٠ (٣H, d), ١.٢٨ (٢H, m), ١.٩٠ (١H, m), ٢.٠٨ (٢H, m), ٢.٢٣ (٢H, m), ٢.٦٦ (٢H, m), ٣.٠٦ (٢H, m), ٣.٢٨ (٢H, m), ٣.٥٥ (١H, m), ٥.١٦ (١H, m)

MS (m/z) ٣٠٢

١٨ ٤,١٢-Dioxo -١,٢,٣,٤,٧,٩,١٠,١٢-octahydro -٨H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidine-٧-carboxylic acid ethyl ester



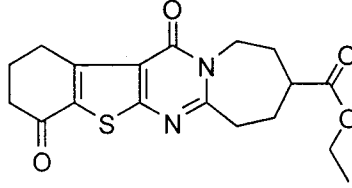
المركب رقم ١٨ حضر بالطريقة الموصوفة للمركب رقم ١٧ باستعمال المركب رقم ١٥ كمادة مبدئة .

¹H NMR (CDCl₃) δ ١.٢٦ (٣H, t), ١.٨٠ (١H, m), ٢.١٨ (٤H, m), ٢.٦٢ (٣H, m), ٣.٢٤ (٣H, m),

٣.٨١ (١H, m), ٤.٢٨ (٣H, m)

١٩ ٤,١٣-Dioxo-١,٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-decahydro-[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido

a]azepine-٩-carboxylic acid ethyl ester



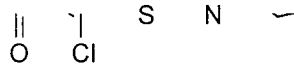
المركب رقم ١٩ حضر بالطريقة الموصوفة للمركب رقم ١٧ باستعمال المركب رقم ١٦ كمادة مبدئة .

^١H NMR (CDCl_٢) δ ١.٢٨ (٣H, t), ١.٩٧ (٢H, m), ٢.٢١ (٤H, m), ٢.٦٦ (٢H, m), ٢.٧٩ (١H, m),

٣.٠٣ (١H, m), ٣.٢٤ (٣H, m), ٤.٠١ (١H, m), ٤.١٨ (٢H, q), ٤.٨٤ (١H, m)

٢٠ ٤-Chloro-٩-methyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-

[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido [١,٢-a]azepine-٣-carbaldehyde



أضيف POCl_٣ (٢,٩١ ملي مول) نقطة نقطة داخل DMF (٣,٠٢ ملي مول) في CHCl_٣)

(٢ مل) عند صفر درجة مئوية . بعد ٣٠ دقيقة ، أضيف المركب رقم ١٧ (٠,٣٦ ملي مول)

في CHCl_٣ (٦ مل) ببطء ونقطة نقطة . سمح لمخلوط التفاعل بالوصول لدرجة حرارة

لغرفة وقلب طوال يوم وبعد ذلك يسخن مخلوط التفاعل إلى ٥٠ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة

. برد مخلوط التفاعل لدرجة حرارة الغرفة وخمد بواسطة أسيتات صوديوم مشبعة ،

استخلصت بواسطة كلوريد الميثيلين ، وغسلت بواسطة محلول ملحي وماء ، و يجفف عبر

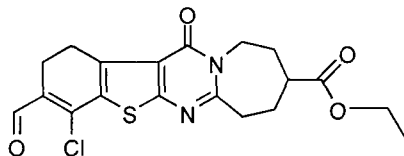
سلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب . المنتج ينقى بكروماتوجرافية الوميض

باستعمال كلوريد ميثيلين -أسيتات إيثيل بنسبة ٩ : ١ كمنقي .

^١H NMR (CDCl_٢) δ ١.٠٠ (٣H, d), ١.٢٩ (٢H, m), ١.٩٠ (١H, m), ٢.٠٩ (٢H, m), ٢.٨٠ (٢H, m),

٣.٠٦ (٢H, m), ٣.٢٧ (٢H, m), ٣.٥٥ (١H, m), ٥.١٥ (١H, m), ١٠.٢٠ (١H, s)

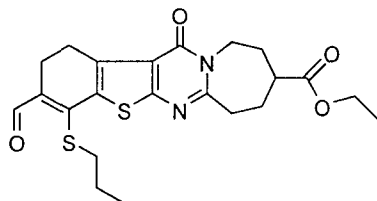
٢١ ٤-Chloro-٣-formyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-
[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٩-carboxylic acid ethyl ester



المركب رقم ٢١ يحضر بالطريقة الموصوفة للمركب رقم ٤a باستعمال المركب رقم ١٩
كمادة مبدئية ، فيما عدا أن مخلوط التفاعل يقلب لمدة ٨ أيام .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ١.٢٨ (٣H, t) ١.٩٨ (٢H, m), ٢.٢٢ (٢H, m), ٢.٧٩ (٣H, m), ٣.٠٣ (١H, m),
٣.٢٤ (٣H, m), ٤.٠١ (١H, m), ٤.١٨ (٢H, q), ٤.٨٥ (١H, m), ١٠.٢٠ (١H, s)

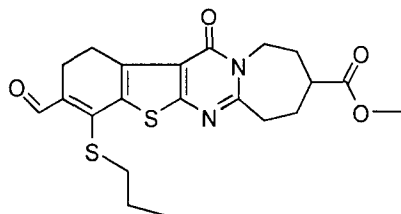
٢٢ ٣-Formyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-٤-(propylthio)-[١]benzothieno
[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٩-carboxylic acid ethyl ester



المركب رقم ٢٢ حضر بالطريقة الموصوفة للمركب ٥c باستعمال المركب ٢١ كمادة مبدئية

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ٠.٩٩ (٣H, t), ١.٢٧ (٣H, t), ١.٦٢ (٢H, m), ١.٩٧ (٢H, m), ٢.٢٢ (٢H, m),
٢.٧٧ (٣H, m), ٢.٨٦ (٢H, t), ٣.٠٢ (١H, m), ٣.٢١ (٣H, m), ٤.٠٠ (١H, m), ٤.١٧ (٢H, q),
٤.٨٦ (١H, m), ١٠.٤٩ (١H, s)

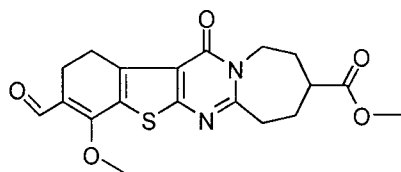
٢٣ ٣-Formyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-٤-(propylthio)-
[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٩-carboxylic acid methyl ester



المركب رقم ٢٢ (٨٠,٣٧ مللي مول) أذيب في ميثانول (١٠ مل) وأضيف هيدروكسيد بوتاسيوم (٠,٩٨ مللي مول) في ميثانول (٥ مل) . قلب مخلوط التفاعل لمدة ٢ ساعة في درجة حرارة الغرفة . يصب مخلوط التفاعل في الماء ، يعالج حمضياً بواسطة حمض الهيدروكلوريك و يستخلص بكلوريد الميثيلين . الطبقة العضوية غسلت بمحلول ملحي وجففت بسلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب . بالتقنية بكروماتوجرافية الوميض باستعمال كلوريد ميثيلين / أسيتات إيثيل بنسبة ٩ : ١ كمنقي يحصل على المركب رقم ٢٣ كمنتج غالب و المركب رقم ٢٤ كمركب ضئيل .

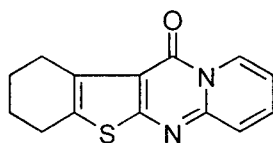
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ٠.٩٩ (٣H, t), ١.٦٣ (٢H, m), ١.٩٨ (٢H, m), ٢.٢٣ (٢H, m), ٢.٧٧ (٣H, m), ٢.٨٦ (٢H, t), ٣.٠٢ (١H, m), ٣.٢١ (٣H, m), ٣.٧٣ (٣H, s), ٤.٠١ (١H, m), ٤.٨٤ (١H, m), ١٠.٤٩ (١H, s)

٢٤ ٣-Formyl-٤-methoxy-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido [١,٢-a]azepine-٩-carboxylic acid methyl ester



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ ١.٩٨ (٢H, m), ٢.٢٠ (٢H, m), ٢.٧٢ (٢H, m), ٢.٨٠ (١H, m), ٣.٠٢ (١H, m), ٣.٢١ (٣H, m), ٣.٧٣ (٣H, s), ٤.٠٤ (٣H, s), ٤.٠٤ (١H, m), ٤.٨٤ (١H, m), ١٠.١٩ (١H, s)

٢٥ ١,٢,٣,٤-Tetrahydro-١٢H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidin-١٢-one



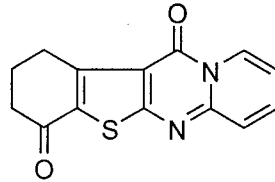
سخن ٢-بروموبيريدين و ٣-carboxylate ethyl ٢-amino-٤,٥,٦,٧-tetrahydrobenzo(b)thiophene-٣-carboxylate الى ١٦٥ درجة مئوية لمدة ٣,٥ ساعة أسفل الأرجون . بعد التبريد بلورت المادة الصلبة

بالايثانول . نقي المنتج المبلور بكروماتوجرافية الوميض باستعمال كلوريد ميثيلين / أسيتات
إيثيل بنسبة ٩ : ١ كمنقي .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ١.٩٢ (٤H, m), ٢.٨١ (٢H, m), ٣.١٤ (٢H, m), ٧.٠٠ (١H, m), ٧.٥٧ (٢H, m),
٩.٠٤ (١H, m)

MS (m/z) ٢٥٦

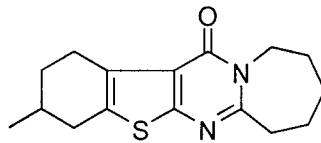
٢٦ ٢,٣-Dihydro-١٢H-[١]benzothieno[٢,٣-d]pyrido[١,٢-a]pyrimidin-٤,١٢(١H)-dione



المركب رقم ٢٦ حضر بواسطة الطريقة الموصوفة للمركب رقم ١٧ باستعمال المركب رقم
٢٥ كمادة مبدئة .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ٢.٣٠ (٢H, m) ٢.٧١ (٢H, m), ٣.٤٠ (٢H, t), ٧.١٢ (١H, m), ٧.٦٢ (١H, m),
٧.٧٦ (١H, m), ٩.٠٥ (١H, m)

٢٧ ٣-Methyl-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido-[١,٢-a]azepin-
١٣(١H)-one

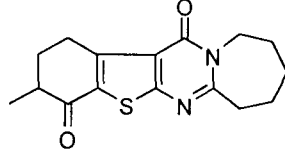


المركب رقم ٢٧ حضر بواسطة الطريقة الموصوفة للمركب ٢a-I باستعمال
٤,٥,٦,٧-tetrahydro-٦-methyl-benzo[b]thiophene-٣-carboxylic acid ethyl ester كمادة مبدئة.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ١.٠٩ (٣H, d), ١.٤٤ (١H, m), ١.٨٩ (٨H, m), ٢.٣٧ (١H, m), ٢.٨٥ (٢H, m),
٣.٠٢ (٢H, m), ٣.٢١ (١H, m), ٤.٣٥ (٢H, m)

MS (m/z) ٢٨٨

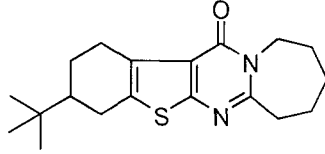
٢٨ ٢,٣,٨,٩,١٠,١١-Hexahydro-٣-methyl-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepin-
٤,١٣(١H,٧H)-dione



المركب رقم ٢٨ حضر بواسطة الطريقة الموصوفة للمركب رقم ١٧ باستعمال المركب رقم ٢٧ كمادة مبدئية .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ١.٢٨ (٣H, d), ١.٨٥ (٦H, m), ١.٩٨ (١H, m), ٢.٢٩ (١H, m), ٢.٦٧ (١H, m), ٣.٠٦ (٢H, m), ٣.١٣ (١H, m), ٣.٥٠ (١H, m), ٤.٣٦ (٢H, m)

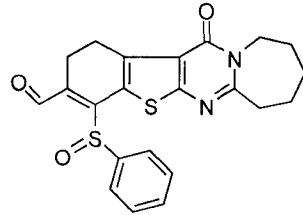
٢٩ ٣-*t*-Butyl-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido-[١,٢-a]azepin-١٣(١H)-one



المركب رقم ٢٩ حضر بواسطة الطريقة الموصوفة للمركب ٢٨-I باستعمال ٢-amino-٤,٥,٦,٧-tetrahydro-٦-*t*-butylbenzo[b]thiophene-٣-carboxylic acid ethyl ester كمادة مبدئية .

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ٠.٩٥ (٩H, s), ١.٣٥ (١H, m), ١.٥٥ (١H, m), ١.٧٩ (٦H, m), ٢.٠٦ (١H, m), ٢.٥١ (١H, m), ٢.٧٦ (٢H, m), ٣.٠١ (٢H, broad s), ٣.٣٢ (١H, m), ٤.٣٥ (٢H, m)

٣٠ ١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-Octahydro-١٣-oxo-٤-(phenylsulfinyl)-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]-pyrimido-[١,٢-a]azepine-٣-carbaldehyde



المركب ٥a (١٠٠ مج ، ٠,٢٥ ملي مول) و حمض ميتا-كلوروبرينزويك (٨٩ مج ، ٠,٥٢ ملي مول) في ٢٥ مل من كلوريد ميثيلين جاف لمدة ٣ يوم في درجة حرارة الغرفة .
خدم التفاعل بالماء و استخلص بكلوريد الميثيلين . غسلت الطبقة العضوية بواسطة ثيوسلفات الصوديوم ١٠ % و محلول ملحي و جففت بواسطة سلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر

المذيب و ينقى المنتج بواسطة كروماتوجرافية الوميض باستعمال كلوريد ميثيلين / أسيتات
إيثيل بنسبة ٨ : ٢ .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ١.٨٠ (٦H, m), ٢.٧١ (٢H, m), ٣.٠٣ (٢H, m), ٣.٠٦ (١H, m), ٣.٥٧ (١H, m),
٤.٣١ (٢H, m), ٧.٤٧ (٣H, m), ٧.٦٩ (٢H, m), ١٠.٦٥ (١H, s)

٣١ ٤-Chloro-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-

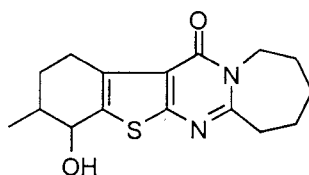
[١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٣-carboxylic acid



أضيف المركب ٤a (٣٣٥ مجم ، ١ مللي مول) و ٢-ميثيل-٢-بيوتين (١,٠٦ مل ،
١٠,٠١ مللي مول) أذيب في ٥٠ مل من THF . محلول حديث التحضير من ٨٠%
NaClO_٢ (٣٣٩ مجم ، ٣ مللي مول) و NaH_٢PO_٤·H_٢O (٤١٤ مجم ، ٣ مللي مول)
في ٥٥ مل من *t*-BuOH/H_٢O بنسبة ٥ : ١ . قلب مخلوط التفاعل في درجة حرارة الغرفة
لمدة ٦ ساعات . خمد التفاعل بالماء و استخلص بكلوريد الميثيلين . استخلصت الحالة العضوية
بواسطة بيكربونات صوديوم مشبعة . الحالة لمائية ومن ثم جعل حمضية بواسطة حمض
الهيدروكلوريك و تستخلص بواسطة كلوريد الميثيلين . الطبقة العضوية تستخلص بمحلول
ملحي وتجفف فوق سلفا الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب و يعاد للورة المنتج من
الايثانول .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_2\text{-DMSO}$) ١.٧١ (٦H, m), ٢.٧٩ (٢H, m), ٣.٠٦ (٢H, m), ٣.١٤ (٢H, m), ٤.٣١ (٢H,
m), ١٣.٠٧ (١H, broad s)

٣٢ ٤-Hydroxy-٣-methyl-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro [١]benzothieno[٢',٣':٤,٥]pyrimido-
[١,٢-a]azepin-١٣(١H)-one

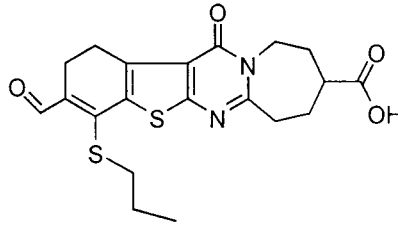


المركب رقم ٣٢ حضر كمخلوط من الدياستيروميرات بواسطة الطريقة الموصوفة للمركب رقم ١٣ باستعمال المركب رقم ٢٨ كمادة مبدئة .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ١.١٤ (٢H, d), ١.١٦ (٢H, d), ١.٥٨-٢.٠٤ (٢٠H, m), ٢.٨٢ (١H, m), ٢.٩٥ (١H, m), ٣.٠٤ (٤H, m), ٣.١٣ (١H, m), ٣.٢٥ (١H, m), ٣.٧٥ (٢H, m), ٤.٣٥ (٤H, m), ٤.٤٢ (١H, m), ٤.٦٧ (١H, m)

٣٣ ٣-Formyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-٤-(propylthio)-

[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepine-٩-carboxylic acid



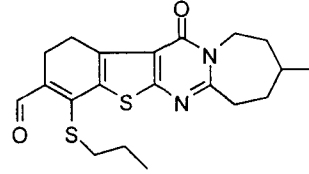
المركب رقم ٢٢ (١٣٠ مجم) في رباعي هيدرو فوران (٢ مل) و٠,٧ مل من ١٠ % KOH $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ بنسبة ٢ : ١ قلب طوال يوم في درجة حرارة الغرفة. مخلوط التفاعل يصب في الماء ويغسل بالاثير . الحالة المائية تحمض بواسطة حمض الهيدروكلوريك وتستخلص بأسيتات الايثيل . الحالة العضوية تغسل بمحلول ملحي وتجفف فوق سلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب و يعاد بلورة المنتج من الإيثانول .

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ ٠.٩٣ (٢H, t), ١.٥٥ (٢H, m), ١.٧١ (٢H, m), ٢.١٤ (٢H, m), ٢.٦٥ (٢H, t), ٢.٦٧ (٢H, m), ٢.٩١ (٢H, m), ٣.١٠ (٢H, m), ٣.١٢ (٢H, m), ٣.٩٧ (١H, m), ٤.٧٤ (١H, m), ١٠.٣٦ (١H, s), ١٢.٣٧ (١H, broad s)

MS (m/z) ٤١٨

٣٤ ٩-Methyl-١,٢,٧,٨,٩,١٠,١١,١٣-octahydro-١٣-oxo-٤-(propylthio)-

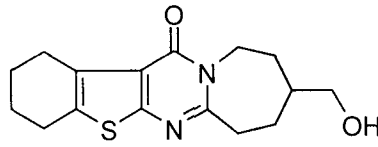
[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]-pyrimido[١,٢-a]azepine-٣-carbaldehyde



المركب رقم ٣٤ يحضر بالطريقة الموصوفة للمركب ٥٢ باستعمال المركب رقم ٢١ كمادة مبدئية .

¹H NMR (CDCl₃) δ ٠.٩٩ (٣H, t), ١.٠٠ (٣H, d), ١.٢٨ (٢H, m), ١.٦٣ (٢H, m), ١.٨٩ (١H, m), ٢.٠٨ (٢H, m), ٢.٧٥ (٢H, m), ٢.٨٦ (٢H, t), ٣.٠٦ (٢H, m), ٣.٢١ (٢H, m), ٣.٥٥ (١H, m), ٥.١٦ (١H, m), ١٠.٤٩ (١H, s)

٣٥ ٩-(Hydroxymethyl)-٢,٣,٤,٧,٨,٩,١٠,١١-octahydro-[١]benzothieno[٢,٣:٤,٥]pyrimido[١,٢-a]azepin-١٣(١H)-one



المركب رقم ١٦ (٠,٧٢ مللي مول) في رباعي هيدروفوران جاف (٦ مل) أضيف نقطة نقطة إلى LiAlH₄ (١,٩٥ مللي مول) في رباعي هيدروفوران (٢ مل) أسفل الأرجون عند صفر درجة مئوية . قلب مخلوط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة . خمد التفاعل بالماء و أضيف هيدروكسيد الصوديوم ١٠% ، واستخلص بالاثير . غسلت الطبقة

العضوية بمحلول ملحي وجففت فوق سلفات الصوديوم . بعد الترشيح ، بخر المذيب و ينقى المنتج بواسطة كروماتوجرافية الوميض باستعمال أسيتات الايثيل كمنقي .

¹H NMR (CDCl₃) δ ١.٣١ (٢H, m), ١.٨٠ (٦H, m), ٢.١٨ (٢H, m), ٢.٧٥ (٢H, m), ٣.٠١ (٣H, m), ٣.١١ (١H, m), ٣.٥١ (٣H, m), ٥.٢٥ (١H, m)

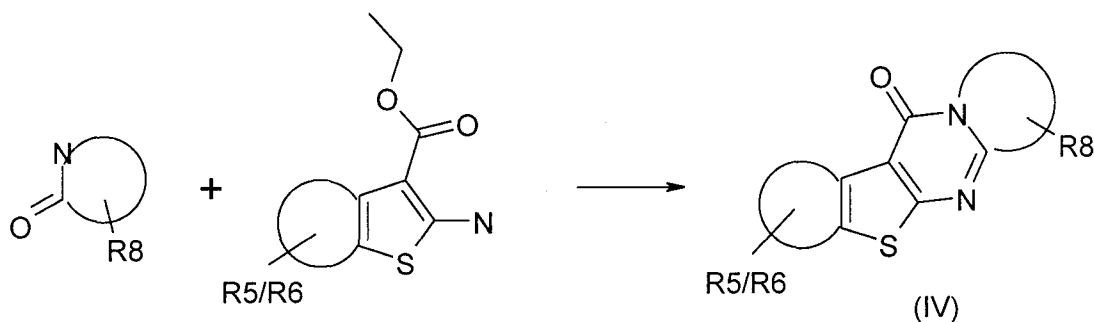
لقد تم برهنة أن المركبات الأخرى الحلقية المستبدلة أو المعدلة كما حددت بالصيغة رقم ١ من عناصر الحماية يمكن أن تحضر بطريقة مناظرة ، مثلا ، عن طريق مركب البدء (٢) المناظر المستبدل أو المعدل الحلقة في المخطط رقم ٢ .

المركبات الاضافية من الصيغة العامة رقم ٤ تقع عبر المقصد للصيغة العامة رقم ١ ويمكن

أن تحضر عن طريق كيمياء موازية باستعمال تفاعل كما بين في المخطط التالي رقم ٦ :

مخطط رقم ٦ : الطريقة العامة لتحضير البيريبيدينون من ثيوفين أمينواستر عن طريق

اللاكتامات



في قارورة التفاعل وعند درجة حرارة الغرفة وضع تسلسلا ٠,٢٥ مول لاكتام ، ٠,٢٥ مول

أمينواستر و ٠,٢٥ مول $POCl_3$. من المتفاعلات ، يستعمل ١ مكافئ كمحلول أو معلق في

كلوروبنزين . بعد الرج ، لمدة ٨٠ ساعة عند ١٠٠ درجة مئوية ، برد المخلوط لدرجة

حرارة الغرفة ، وغسل بأسيتات الصوديوم ٥ % و يستخلص بأسيتات الايثيل . جمعت

الطبقات العضوية و ركزت لانتاج المركب المتطلب . المادة المحصلة من الصيغة ٤ لذلك

تحلل عن طريق LC-MS .

النظام LC-MS يتكون من ٢ سلسلة مضخات دقيقة ماركة بركين إلمر ٢٠٠ ميكرو .

المضخات توصل للبعضها البعض عن طريق خلاط شجري الشجر ٥٠ ميكرو . الخلاط

يوصل بجهاز أخذ عينات ذاتي ماركة جيلسون ٢١٥ . الطريقة LC تتكون من الخطوات

التالية :-

الأمثلة

مثال ١

تحضير (Z٦,R٥)-٦-(ايميدازو[٢، ١] [b-١ ، ٣] بنزوثيرازول-٢-يل مثيلين) -٧-

أوكسو -٤- ثيا -١- أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض

كربوكسيل

الخطوة ١ : إيثيل ايميدازو [٢، ١] [b- ١ - بنزثيرازول -٢- كربوكسيلات :

تم إضافة بروموبيروفات الإثيل (٩,٨ جم ، ٥٠ ملليمول) نقطة بنقطة إلى محلول مقلب من ٢-أمينو بنزوثيرازول (٧,٥ جم ، ٥٠ ملليمول) في DMF (١٠٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة . بعد الإضافة ، سخن خليط التفاعل حتى الإرتداد لمدة ٦ ساعات . برد خليط التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة وأخذ بماء مثلج بارد . تم تعادل الطبقة المائية بواسطة NH_4OH ورشح الصلب المنفصل . وتم غسله جيداً بالماء وجفف . أخذ المنتج الخام الناتج إلى الخطوة التالية بدون تنقية .

الصلب البني ؛ الإنتاجية : ١٠ جم ، ٨١% ، $M+H$ ٢٤٨ ، نقطة الانصهار ٩٧ م°

الخطوة ٢ : إيميدازو [٢ ، ١-b] - بنزثيرازول -٢- ميثانول :

إلى عجينة مقلبة من $LiAlH_4$ (٢ جم ، بزيادة) في THF جاف ، أضيف ببطء إثيل إيميدازو [٢ ، ١-b] - بنزثيرازول -٢- كربوكسيلات (٤,٩ جم ، ٢٠ ملليمول) في THF (١٠٠ مل) عند صفر م° . بعد الإضافة قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وأخذ بـ NH_4OH/NH_4Cl مشبع . خفف الصلب المنفصل بالكوروفورم/ MeOH (٣ : ١) ورشح عبر وسادة من السيليت . غسلت الطبقة العضوية مرة واحدة بكوريد صوديوم مشبع وجفف عبر $MgSO_4$ لا مائي . تم ترشيحه وركز . أخذ الصلب البني الناتج إلى الخطوة التالية مع التنقية . الإنتاجية : ٣,٨ جم ، ٩٣% ، $M+H$ ٢٠٥ ؛ نقطة الانصهار ١٣١ م° .

الخطوة ٣ : ٢- فورميل - إيميدازو [٢ ، ١-b] - بنزثيرازول :

إلى محلول مقلب من إيميدازو [٢ ، ١-b] - بنزثيرازول -٢- ميثانول (٢,٠٤ جم ، ١٠ ملليمول) في كلوريد المثلين (٢٠٠ مل) ، أضيف MnO_2 نشط (١٥ جم ، كمية زائدة) . قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة ورشح عبر وسادة من السيليت . ركز خليط التفاعل وتم تنقية المنتج بكروماتوجرافية عمود هلام السيليكا بالتنقية بخلات الإثيل ٧٥% : هكسان . صلب بني . الإنتاجية : ٨٠٠ مجم ، ٤٠% ، $M+H$ ٢٠٣ .

الخطوة ٤ : ٤- نيتروبنزويل-٦-[(أسيتيل أوكسي) (ايميدازو [٢، ١-b] [٣، ١])
بنزوثيرازول-٢-يل) مثيل]-٦- برومو -٧- أوكسو -٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . ٣ .
صفر] هبت -٢- ين -٢- كربوكسيلات :

تم إضافة ٢- فورميل - ايميدازو [٢، ١-b]- بنزوثيرازول (٤٤٤ مجم ، ٢،٢
ملليمول) ومحلول THF جاف (٢٠ ملليلتر) من (S₆,R₅)-٦-برومو-٧-أوكسو-٤-ثيا-
١-أزا- ثاني حلقي [٣ . ٢ . ٣ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض كربوكسيلي ٤- نيترو
بنزويل إستر (٧٧٢ مجم ، ٢ ملليمول) بشكل متتابع إلى أسيتونيتريل جاف (١٥ ملليلتر) ،
محلول من MgBr_٢ : إثيرات لامائي (٦١٩ مجم ، ٢،٤ ملليمول) تحت جو من الأرجون
عند درجة حرارة الغرفة . بعد التبريد حتى -٢٠ م° ، أضيف Et_٣N (٢ ملليلتر) على جزء
واحد . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل لمدة
ساعتين عند -٢٠ م° وعولج بأنهدريد الخليك (١،٠٤ ملليلتر) على جزء واحد . تم تدفئة خليط
التفاعل حتى صفر م° وقلب لمدة ١٥ ساعة عند صفر م° . خفف الخليط بخلات الإثيل وغسل
بمحلول حمض سيتريك مائي ٥% ، كربونات هيدروجين صوديوم مشبع ، ومحلول ملحي .
جففت الطبقة العضوية (MgSO_٤) ورشحت عبر وسادة من السيليت . غسلت الوسادة
بخلات الإثيل . ركز الرشيج تحت ضغط منخفض . وضع الراسب على عمود هلام السيليكا
، ثم نقى العمود بخلات الإثيل : هكسان (١:١) . ركزت الكسور المجمعة تحت ضغط
منخفض وجهاز خليط من أيزوميرات دياستريو إلى الخطوة التالية . الصلب أصفر باهت
متعدد الشكل . الإنتاجية : ٨٥٠ مجم ، ٦٧% ؛ نقطة الانصهار ٦٩ م° ؛ M+H ٦٣٠ .

الخطوة ٥ : (٥R) ، (٦Z)-٦-(ايميدازو [١، ٢-b] [٣، ١]) بنزوثيرازول-٢-يل
مثيلين)-٧- أوكسو -٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . ٣ . صفر] هبت -٢- ين -٢-
حمض كربوكسيلي

أذيب ٤- نيتروبنزويل-٦-[(أسيتيل أوكسي) (ايميدازو [٢، ١-b] [٣، ١]) بنزوثيرازول-٢-يل
يل) مثيل]-٦- برومو -٧- أوكسو -٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . ٣ . صفر] هبت -٢-

بن -٢- كربوكسيلات (٥٠٠ مجم ، ٠,٧٩ ملليمول) في THF (١٧ مليلتر) وأسيٲونيتريل (٣٦ مليلتر) . أضيف بسرعة غبار من Zn النشط (٥,٢ جم) مع كاشف فوسفات M ٠,٥ (أس هيدروجيني ٦,٥ ، ٢٨ مليلتر) . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل بشدة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . رشح خليط التفاعل ، بررد حتى ٣ م^٠ وأضيف ١ عيارى من NaOH لضبط الأس الهيدروجيني حتى ٨,٥ . غسل الرشيع بخلات الإثيل وفصلت الطبقة المائية . ركزت الطبقة المائية تحت تفريغ عالي عند ٣٥ م^٠ ليعطي راسب أصفر . أذيب الراسب في الأسيتونيتريل وحمل على عمود HP-٢١ معاكس الطور . تم تنقيته بماء غير متأين (٢ لتر) ونقى مرة أخرى بأسيٲونيتريل : ماء ١٠% . الإنتاجية : ١٠٥ مجم ، ٣٥% ؛ كبلورات صفراء ؛ نقطة الانصهار ٢٣٣ م^٠ ؛ . ٣٥٦ M+H

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.51(s, 1H), 6.53(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.47(t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.54(t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.06(t, 1H), 8.62(s, 1H).

مثال ٢

تحضير (Z٦,R٥)-٦-[٧-ميٲوكسى ايميدازو [٢، ١-b] [٣، ١] بنزوثيازول-٢-يل (مثيلين) -٧- أوكسو -٤- ثيا -١- أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض كربوكسيلي

الخطوة ١: إثيل ٧-ميٲوكسى ايميدازو [٢، ١-b]- بنزوثيازول-٢- كربوكسيلات

تم تحضير إثيل ٧-ميٲوكسى ايميدازو [٢، ١-b]- بنزوثيازول-٢- كربوكسيلات وفقاً للمراحل العملية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ١) . بداية من ٦- ميٲوكسى-٢- أمينو بنزوثيازول (١٧ جم ، ٠,١٥ مول) وبروموبيروفات الإثيل (٣٩,٩ جم ، ٠,٢ مول) ، تم

عزل ٢٤ جم (إنتاجية ٤٣%) من إيثيل ٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول-٢- كربوكسيلات في صورة صلب بني . (M+H) ٢٧٧ .

الخطوة ٢: ٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول-٢- ميثانول

تم تحضير ٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول-٢- ميثانول وفقاً للمراحل العملية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ٢) . بداية من إيثيل ٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول-٢- كربوكسيلات (١٢,٥ جم ، ٤٣,٥ ملليمول) ومحلول LiAlH₄ (٤٣,٥ مل ، ٠,٥ محلول مولاري في THF) ، تم عزل ٤ جم (إنتاجية ٤٠%) من مشتق الكحول في صورة صلب بني . (M+H) ٢٣٥ .

الخطوة ٣: ٢- فورميل-٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول

تم تحضير ٢- فورميل-٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول وفقاً للمراحل العملية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ٣) . بداية من ٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول-٢- ميثانول (٤ جم ، ١٧ ملليمول) في كلوريد الميثيلين / DMF (٣٠٠ ملليلتر : ٥٠ ملليلتر) و MnO₂ (١٢ جم ، زيادة) ، تم عزل ٨٢٢ مجم (إنتاجية ٢١%) من مشتق الألدهيد في صورة صلب بني . (M+H) ٢٣٣ .

الخطوة ٤ : ٤- نيتروبنزويل-٦-[[أسيتيل أوكسي] (٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b] ١) [٣، بنزوثيازول-٢- (يل) ميثيل]-٦- برومو -٧- أوكسو -٤- ثيا-١- أزا ثاني حلقي [٣] ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- كربوكسيلات :

تم إضافة ٢- فورميل-٧-ميثوكسي إيميدازو [٢، ١-b]- بنزثيازول (٨٢٢ مجم ، ٣,٥ ملليمول) ومحلول THF جاف (٤٠ ملليلتر) من (S₆,R₅)-٦-برومو-٧-أوكسو-٤- ثيا-١- أزا- ثاني حلقي [٣] ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض كربوكسيلي ٤- نيترو بنزويل إستر (١,٣٦٤ مجم ، ٣,٥٤ ملليمول) بشكل متتابع إلى أسيتونيتريل جاف (١٥ ملليلتر) ، محلول من MgBr₂ : إثيرات لامائي (١,٣ جم ، ٥ ملليمول) تحت جو من الأرجون عند درجة حرارة الغرفة . بعد التبريد حتى -٢٠ م ، أضيف Et₃N (٢ ملليلتر) على جزء واحد . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند

٢٠-م وعولج بأنهيدريد الخليك (١,٠٤ مليلتر) على جزء واحد . تم تدفئة خليط التفاعل حتى صفر م° وقلب لمدة ١٥ ساعة عند صفر م° . خفف الخليط بخلات الإثيل وغسل بمحلول حمض سيتريك مائي ٥% ، كربونات هيدروجين صوديوم مشبع ، ومحلول ملحي . جففت الطبقة العضوية (MgSO_٤) ورشحت عبر وسادة من السيليت . غسلت الوسادة بخلات الإثيل . ركز الرشيع تحت ضغط منخفض . وضع الراسب على عمود هلام السيليك ، ثم نقى العمود بخلات الإثيل : هكسان (١:١) . ركزت الكسور المجمعة تحت ضغط منخفض وجهاز خليط من أيزوميرات دياستريو إلى الخطوة التالية . الصلب أصفر باهت متعدد الشكل . الإنتاجية : ٢,٢٤ جم ، ٩٥% ؛ M+H ٦٦٠ .

الخطوة ٥ : (R) ، (Z)-٦-٦-٧-ميثوكسي ايميدازو [١ ، ٢-b] [١ ، ٣] بنزوثيرازول-٢-يل مثيلين]-٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢-ين -٢-حمض كربوكسيلي

أذيب ٤- نيتروبنزويل-٦-[[أسيتيل أوكسي) (٧-ميثوكسي ايميدازو [٢ ، ١-b] [١ ، ٣] بنزوثيرازول-٢-يل مثيل]-٦-برومو -٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢-ين -٢-كربوكسيلات (٦٥٩ مجم ، ١ ملليمول) في THF (١٧ ملليلتر) وأسيتونيتريل (٣٦ ملليلتر) . أضيف بسرعة غبار من Zn النشط (٥,٢ جم) مع كاشف فوسفات ٠,٥ M (أس هيدروجيني ٦,٥ ، ٢٨ ملليلتر) . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل بشدة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . رشح خليط التفاعل ، برد حتى ٣ م° وأضيف ١ عيارى من NaOH لضبط الأس الهيدروجيني حتى ٨,٥ . غسل الرشيع بخلات الإثيل وفصلت الطبقة المائية . ركزت الطبقة المائية تحت تفريغ عالي عند ٣٥ م° ليعطي راسب أصفر . رشح الراسب وغسل بالماء ، MeCN ، أسيتون لتعطى مركب العنوان . الإنتاجية : ٦٨ مجم ، ٢٣% ؛ كيلورات صفراء ؛ نقطة الانصهار ٢٨٤ م° ؛ M+H ٣٨٦ .

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 6.58(s, 1H), 6.64(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.2(dd, 1H, J = 6.0 Hz), 7.75(d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.03(d, J = 6.0 Hz 1H), 8.62(s, 1H).

مثال ٣

تحضير (Z٦,R٥)-٦-[٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢] [٣، ١] بنزوثيازول-٢-يل
مثيلين)-٧-أوكسو -٤- ثيا -١- أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢-
حمض كربوكسيلي

الخطوة ١: إيثيل ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول-٢- كربوكسييلات

تم تحضير إيثيل ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول-٢- كربوكسييلات وفقاً
للمراحل العملية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ١) . بداية من ٦-كلورو-٢-أمينو
بنزوثيازول (٩,٢ جم ، ٥٠ ملليمول) وبروموبيروفات الإثيل (١١,٦ جم ، ٦٠ ملليمول) ، تم
عزل ٨,٥ جم (إنتاجية ٦٠%) من إيثيل ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول-٢-
كربوكسييلات كصلب بني . (M+H) ٢٨١ .

الخطوة ٢ : ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول-٢- ميثانول

تم تحضير ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول-٢- ميثانول وفقاً للمراحل
العلمية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ٢) . بداية من إيثيل ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-
بنزوثيازول-٢- كربوكسييلات (٩ جم ، ٣٢,١ ملليمول) و LiAlH₄ (٤ جم ، زيادة) ،
٥,٥ جم (إنتاجية ٧٢%) من مشتق الكحول في صورة صلب بني . نقطة الانصهار ١٦٦ م°
(M+H) ٢٣٩ .

الخطوة ٣ : ٢- فورميل-٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول

تم تحضير ٢- فورميل-٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-بنزوثيازول وفقاً للمراحل
العلمية المدونة في مثال ١ ، (الخطوة ٣) . بداية من ٧-كلورو ايميدازو [b-١ ، ٢]-
بنزوثيازول-٢- ميثانول (٤ جم ، ١٦,٨ ملليمول) في كلوريد الميثيلين / MeOH (٣٠٠

مليلتر : ٥٠٠) و MnO₂ نشط (٢٠ جم ، زيادة) ، تم عزل ٢,٢ جم (إنتاجية ٥٥%) من مشتق الألدريد كصلب بني . (M+H) ٢٣٦ .

الخطوة ٤ : ٤- نيتروبنزيل-٦-[[أسيتيل أوكسي) (٧- كلورو ايميدازو [٢، ١] b-١] ١] ، ٣، [بنزوثيرازول-٢- (يل) مثيل]-٦- برومو-٧- أوكسو -٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- كربوكسيلات :

تم إضافة ٢- فورميل-٧-كلورو ايميدازو [٢، ١] b-١- بنزوثيرازول (٢٧٠ مجم ، ١,١٤ ملليمول) ومحلول THF جاف (٢٠ مليلتر) من (S٦,R٥)-٦-برومو-٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا-ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض كربوكسيلي ٤- نيترو بنزيل إستر (٥٠٠ مجم ، ١,١٤ ملليمول) بشكل متتابع إلى أسيتونيتريل جاف (١٥ مليلتر) ، محلول من O(Et)₂ : MgBr₂ (٣٩٠ مجم ، ١,٥ ملليمول) تحت جو من الأرجون عند درجة حرارة الغرفة . بعد التبريد حتى -٢٠ م ، أضيف Et₃N (٢ مليلتر) على جزء واحد . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند -٢٠ م وعولج بأنهيدريد الخليك (١,٠٤ مليلتر) على جزء واحد . تم تدفئة خليط التفاعل حتى صفر م وقلب لمدة ١٥ ساعة عند صفر م . خفف الخليط بخلات الإثيل وغسل بمحلول حمض سيتريك مائي ٥% ، كربونات هيدروجين صوديوم مشبع ، ومحلول ملحي . جففت الطبقة العضوية (MgSO₄) ورشحت عبر وسادة من السيليت . غسلت الوسادة بخلات الإثيل . ركز الرشيع تحت ضغط منخفض . وضع الراسب على كروماتوجرافية عمود هلام السيليكا ، ثم نقى العمود بخلات الإثيل : هكسان (١:١) . ركزت الكسور المجمعة تحت ضغط منخفض وجهاز خليط من الدياستريوميرات إلى الخطوة التالية . الصلب أصفر باهت متعدد الشكل . الإنتاجية : ٤٩٥ مجم ، ٦٥% ؛ M+H ٦٦٥ .

الخطوة ٥ : (٥R) ، (٦Z)-٦-[[٧- كلورو ايميدازو [١، ٢] b-٢] [١، ٣] بنزوثيرازول-٢- (يل مثيلين)-٧- أوكسو-٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- حمض كربوكسيلي

أذيب ٤- نيتروبنزيل-٦-[[أسيتيل أوكسي) (٧- كلورو ايميدازو [٢، ١] b-١] [١، ٣] بنزوثيرازول-٢- (يل) مثيل]-٦- برومو-٧- أوكسو -٤- ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت -٢- ين -٢- كربوكسيلات (٤٥٠ مجم ، ٠,٦٧ ملليمول) في THF (٢٠

مليلتر) وأستونيتريل (١٠ مليلتر) . أضيف بسرعة غبار من Zn النشط (٥,٢ جم) مع كاشف فوسفات M ٠,٥ (أس هيدروجيني ٦,٥ ، ٢٨ مليلتر). تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل بشدة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . رشح خليط التفاعل ، برد حتى ٣ م° وأضيف ١ عيارى من NaOH لضبط الأس الهيدروجيني حتى ٨,٥ . غسل الرشيع بخلات الإثيل وفصلت الطبقة المائية . ركزت الطبقة المائية تحت تفريغ عالي عند ٣٥ م° ليعطي راسب أصفر . نقى المنتج بكماتوجرافية راتنج عمود HP-٢١ معاكس الطور . نقى العمود بماء غير متأين (٢ لتر) ونقى مرة أخرى بأستونيتريل : ماء ١٠% . جمعت الكسور المحتوية على المنتج وركزت تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة الغرفة . غسل الصلب الأصفر بالأستون ، رشح وجفف . الإنتاجية : ٨٠ مجم ، ١٨% ؛ كبلورات صفراء ؛ نقطة الانصهار ٢٤٠ م° (M+H+Na) . ٤١٢

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ 6.6 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

مثال ٤

تحضير (R٥) ، (٦Z)-٦-ايميدازو [١ ، ٢-a] كيونولين-٢-يل مثيلين-٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت-٢-ين-٢-حمض كربوكسيلي ايميدازو [١ ، ٢-a] كيونولين-٢-كربالدهيد
تم تحضير ايميدازو [١ ، ٢-a] كيونولين-٢-كربالدهيد بطريقة ويستوود ومساعديه (جريدة الكيمياء الطبية ١٩٨٨ ، ٣١ ، ١٠٩٨-١١١٥) .

الخطوة ١ : (R٥) ، (٦RS)-٦-ايميدازو [١ ، ٢-a] كيونولين-٢-يل مثيلين-٦-برومو-٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت-٢-ين-٢-حمض كربوكسيلي ٤-نيتروبنزيل إستر

تم إضافة إيميدازو [١ ، ٢-ا] كيونولين-٢- كربالدهيد (١,٠٩ جم) ومحلول THF جاف (٧٥,٥ مليلتر) من (S٦,R٥)-٦-برومو-٧-أوكسو-٤-ثيا-١-أزا-ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت-٢- ين-٢- حمض كربوكسيلي ٤- نيترو بنزويل إستر (٢,٢٢ جم) بشكل متتابع إلى أسيتونيتريل جاف (٧٥,٥ مليلتر) ، محلول من $MgBr_2$ لامائي (٢,٥ جم) تحت جو من الأرجون عند درجة حرارة الغرفة . بعد التبريد حتى -٢٠ م° ، أضيف Et_3N (١,٨٥ مليلتر) على جزء واحد . تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند -٢٠ م° وعولج بأنهيدريد الخليك (١,٠٤ مليلتر) على جزء واحد . تم تدفئة خليط التفاعل حتى صفر م° وقلب لمدة ١٥ ساعة عند صفر م° . خفف الخليط بخلات الإثيل وغسل بمحلول حمض سيتريك مائي ٥% ، كربونات هيدروجين صوديوم مشبع ، ومحلول ملحي . جففت الطبقة العضوية ($MgSO_4$) ورشحت عبر وسادة من السيليت . غسلت الوسادة بخلات الإثيل . ركز الرشيع تحت ضغط منخفض . وضع الراسب على عمود هلام السيليكا ، ثم نقى العمود بـ $CHCl_3$ - أسيتون (١/٥ - ٥/٩٥) . ركزت الكسور المجمعة تحت ضغط منخفض يليها إعادة التبلور من $CHCl_3$ - Et_2O ليعطى مركب العنوان كإيزومير واحد . (بلورات صفراء باهتة ، الإنتاجية : ١,٣ جم ، ٣٨%) .

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.37(s, 3H), 5.29(d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45(d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.22(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.46 ~ 7.52(m, 3H), 7.56(d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.62(d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.64 ~ 7.69(m, 1H), 7.83(dd, 1H, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 7.93(d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.99(s, 1H), 8.25(d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

الخطوة ٢ : (٥R) ، (٦Z)-٦- إيميدازو [١ ، ٢-ا] كيونولين-٢- يل مثيلين-٧- أوكسو-٤- ثيا-١- أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت-٢- ين-٢- حمض كربوكسيلي

أذيب (٥R) ، (٦RS)-٦-(RS)- أسيتوكسي إيميدازو [١ ، ٢-ا] كيونولين-٢- يل مثيل-٦- برومو-٧- أوكسو-٤- ثيا-١- أزا ثاني حلقي [٣ . ٢ . صفر] هبت-٢- ين-٢- حمض كربوكسيلي ٤- نيترو بنزويل إستر (١,٣ جم) في THF (١٧ مليلتر) وأسيتونيتريل (٣٦ مليلتر) . أضيف بسرعة غبار من Zn النشط (٥,٢ جم) مع كاشف

فوسفات ٠,٥ M (أس هيدروجيني ٦,٥ ، ٢٨ مليلتر). تم تغطية وعاء التفاعل بورق ألومنيوم لحجب الضوء . قلب خليط التفاعل بشدة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . رشح خليط التفاعل ، برد حتى ٣ م° وأضيف ١ عيارى من NaOH لضبط الأس الهيدروجيني حتى ٨,٥ . غسل الرشيع بخلات الإيثيل وفصلت الطبقة المائية . ركزت الطبقة المائية تحت تفريغ عالي عند ٣٥ م° ليعطي راسب أصفر . رشح الراسب وغسل بالماء ، أسيتونيتريل وأسيتون ليعطي مركب العنوان ، الإنتاجية : ٢٩٧ مجم ، ٣٨% ؛ كبلورات صفراء نقطة الانصهار ٢٠٥ م° .

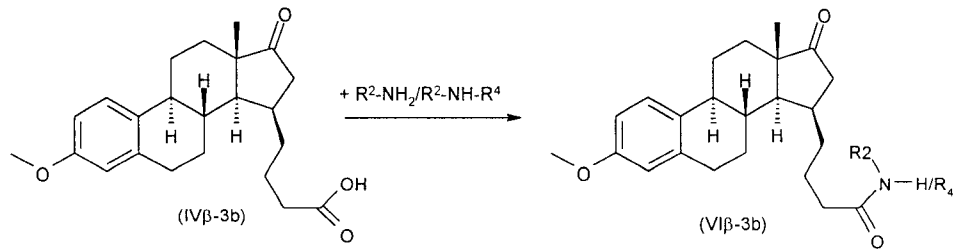
$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ d 6.19(s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.44 ~ 7.57 m, 4H).

الأمثلة ٥-٣٥

تنوع من مركبات الصيغة ١ (الأمثلة ٥-٣٥) والتي فيها X تمثل رابطة ، A هي CO ، Y هي NR_٤ ، n هي ٣ ، R١ عبارة عن CH_٣ ، و C١٥ تستبدل في الموضع بيتا ، تحضر بكمياء متوازية باستعمال التفاعل كما بين في المخطط التالي ٢١ (وفقا لدياجرام

التدفق اب)

مخطط رقم ٢١



مخلوط من ٠,١٣ ملي مول من قالب بناء حمض من الصيغة (٤ ب-٣ ب) ، ٠,١٩ ملي مول من الأمين التابع ، ٠,١٩ ملي مول EDCI أذيب في DCM وقلب لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة لغرفة . بخر DCM واستبدل بأسيئات الايثيل . الطبقة العضوية

غسلت مرتين بالماء . عندما يكون ضروريا فإننا لمادة تنقى بكماتوجرافية الوميض . المادة
فيما بعد تحلل بمطياف كتلة -LC .

المجموعة التالية من المركبات حضرت بهذا الطريقة (جدول رقم ١)

جدول رقم ١ : مركبات الصيغة هب-٣ب ، حيث أن R٤ هي هيدروجين ، و R٢ تتباين ،
و عن طريق الاسم العام

N-"R^٢"-٤-(٣-methoxy-١٧-oxo-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٥-yl)-butyramide:

مركب رقم	R ^٢	MS m/z	Rt min.
٥	Cyclopropyl	٤٠٩.٣	٥.٨٩
٦	Cyclohexyl	٤٥١.٣	٦.١٠
٧	Furan-٢-yl	٤٤٩.٣	٥.٧٤
٨	Benzo[١,٣]dioxol-٥-yl-methyl	٥٠٣.٣	٥.٨١
٩	٢-Morpholin-٤-yl-ethyl	٤٨٢.٢	٥.٠٥
١٠	٣-Morpholin-٤-yl-propyl	٤٩٦.٣	٤.٨٧
١١	Pyridin-٣-yl-methyl	٤٦٠.٣	٥.٢٦
١٢	١-Benzyl-piperidin-٤-yl	٥٤٢.٣	٥.٢٤
١٣	Quinolin-٣-yl	٤٩٦.٣	٥.٩٨
١٤	٢-Methoxy-benzyl	٤٨٩.٣	٦.٠١
١٥	٣,٤-Dichloro-benzyl	٥٢٧.٢	٦.٣٥
١٦	٣,٤-Dimethoxy-benzyl	٥١٩.٣	٥.٦٦
١٧	٢-Hydroxy-٢-phenyl-ethyl	٤٨٩.٣	٥.٦٠
١٨	٢-Dimethylamino-ethyl	٤٤٠.٣	٤.٧١
١٩	٢-(٢-Hydroxy-ethoxy)-ethyl	٤٥٧.٣	٥.٠٤
٢٠	٢-Hydroxy-ethyl	٤١٣.٣	٥.٠١
٢١	٢-(٣,٤-Dimethoxy-phenyl)-ethyl	٥٣٣.٣	٥.٧٩
٢٢	٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-ethyl	٤٨٩.٣	٥.٥٠
٢٣	٣-Imidazol-١-yl-propyl	٤٧٧.٣	٤.٩٥
٢٤	١H-Benzoimidazol-٢-yl-methyl	٤٩٩.٣	٥.٣٩
٢٥	٤-Hydroxy-٣-methoxy-benzyl	٥٠٥.٣	٥.٤٩
٢٦	Carbamoyl-methyl	٤٢٦.٢	٦.٣٠

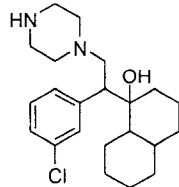
مركب رقم	R ²	MS m/z	Rt min.
٢٧	Cyclopropyl-methyl	٤٢٣.٣	٥.٧٢
٢٨	٢-(٤-Sulfamoyl-phenyl)-ethyl	٥٥٢.٣	٥.٣٧
٢٩	٢-Thiophen-٢-yl-ethyl	٤٧٩.٣	٥.٩٧
٣٠	٤-Trifluoromethoxy-benzyl	٥٤٣.٣	٦.٣٥
٣١	٢-(٧-Methyl-١H-indol-٣-yl)-ethyl	٥٢٦.٣	٦.٠٧
٣٢	٤-Fluoro-٣-trifluoromethyl-benzyl	٥٤٥.٣	٦.٣٠
٣٣	٢-Oxo-tetrahydro-furan-٣-yl	٤٥٣.٣	٥.٣٢
٣٤	٢-Oxo-azepan-٣-yl	٤٨٠.٣	٥.٣٣
٣٥	٤-Hydroxy-cyclohexyl	٤٦٧.٣	٥.١٨

الأمثلة رقم ٣٦-٣٨

علاوة على ذلك ، فإن المركبات التالية رقم ٣٦-٣٨ من الصيغة العامة (ب٦-أ٣) تحضر بفصل البنزين من قالب بناء حمضي (٤-٣ج) بالطريقة الموصوفة لتحضير المثال ٤ أ ولكن باستعمال THF كمذيب وتفاعل لاحق لقالب بناء الحمض المحصل عن طريق الأمين المناظر وفقا للطريقة الموصوفة في المخطط ٢١ .

مثال رقم ٣٦

١-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-١-ol
dihydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ١ فقد تم تحضير ٤-[١-(٣-tert-butyl

chlorophenylphenyl)(١-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

من ٣-(١-hydroxydecahydronaphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-أ)

و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلات .

٢-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-٢-ol
dihydrochloride

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، الخطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير ٤-[١-(٣-
chlorophenylphenyl)(٢-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-carboxylate

من (٣-chlorophenyl)(٢-hydroxydecahydronaphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-
سي سي) و ثالث بيوتيل ١-بيبرازين كربوكسيلا ت .

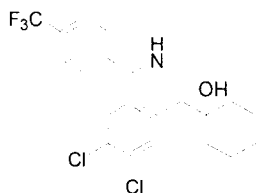
MS (ESI) m/z ٤٩١/٤٩٣ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ٢-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-
tert-butyl ٤-piperazin-١-ylethyl]decahydronaphthalen-٢-ol dihydrochloride
[١-(٣-chlorophenylphenyl)(٢-hydroxydecahydronaphthyl)acetyl]piperazine-١-
carboxylate.

MS (ESI) m/z ٣٧٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{23}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$,
٤٤٨.١٨١٥; found (ESI), ٣٧٧.٢٣٤٦.

مثال رقم ٣٩

١-(١-(٣,٤-dichlorophenyl)-٢-[[٤-(trifluoromethyl)benzyl]amino]ethyl)cyclohexanol
hydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، الخطوة رقم ١ فقد تم تحضير ٢-(٣,٤-
dichlorophenyl)-٢-[[٤-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide-(١-hydroxycyclohexyl

من ٣,٤-dichloro-N-[٤-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide-(١-hydroxycyclohexyl)

alpha-(١-hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (مثال مرجعي رقم ١-دي) و ٤-ثلاثي

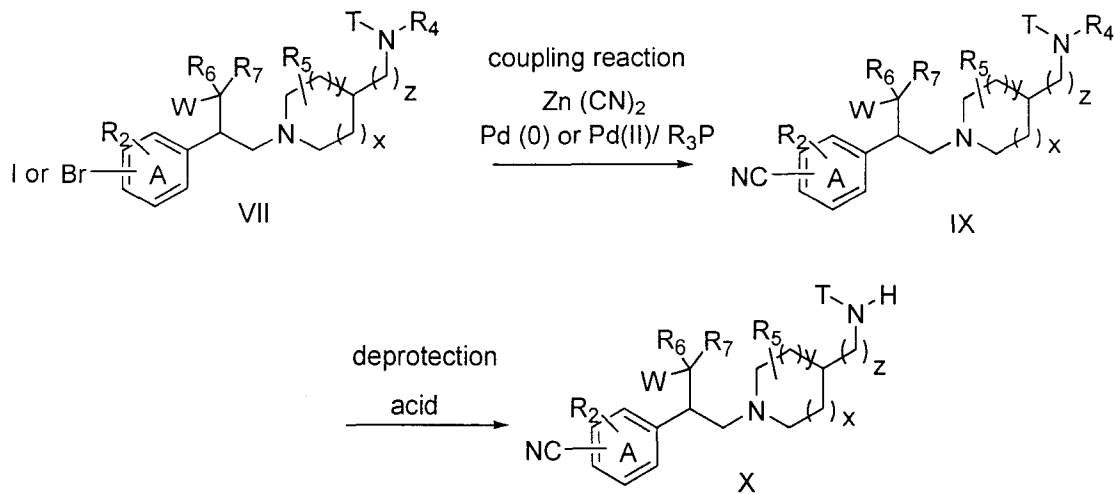
فلولوميثيل بنزيل أمين .

MS (ESI) m/z ٤٦٠/٤٦٢/٤٦٤ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١-((١-٣,٤)-
 trifluoromethyl)benzyl]amino}ethyl)cyclohexanol)-٤]]-dichlorophenyl)-٢
 hydrochloride من ٢-((١-٣,٤)-hydroxycyclohexyl)-٢-١-
 (trifluoromethyl)benzyl]acetamide

MS (ESI) m/z ٤٤٦/٤٤٨/٤٥٠ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$
 ٤٨١.٠٩٥٤; found (ESI), ٤٤٦.١٢٣٢; Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$: C
 ٥٤.٧٣; H, ٥.٢٢; N, ٢.٩٠. Found: C, ٥٤.٦٩; H, ٤.٩٩; N, ٢.٧٨.

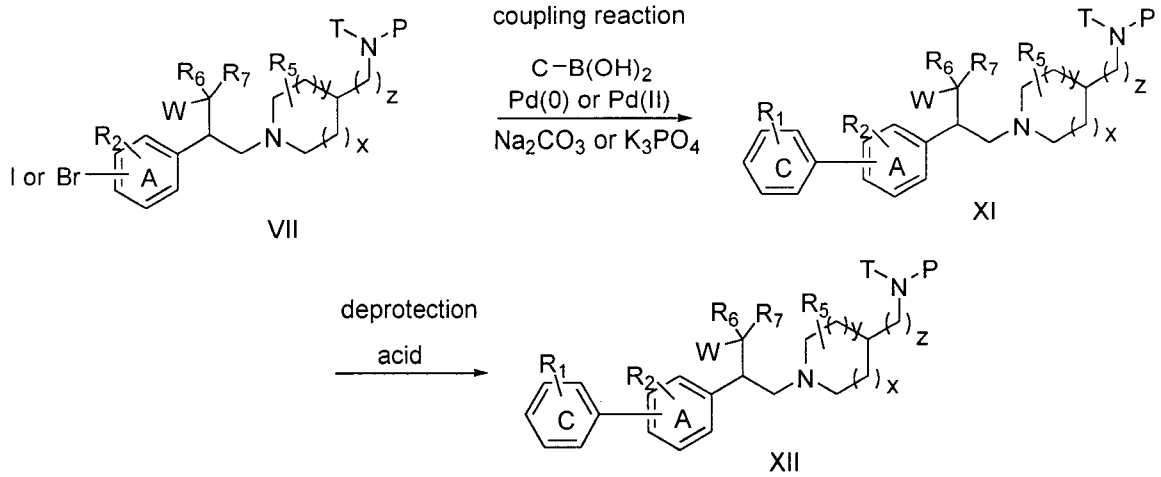
، عندما يتطلب تكوين مركبات الصيغة VII بحيث أن $R^3 =$ هي كما سبق و $R^4 =$
 كما سبق وليست ميثيل (مخطط رقم ٣) ، وهي يمكن أن تتشكل من مركبات الصيغة رقم ١
 عن طريق هاليد ألكيل أو عن طريق معالجة إختزالية بأمين بواسطة ألدهايد أو كيتون . أي
 طريقة تقليدية للألكلة أمين أولي أو ثانوي بواسطة عاليد ألكيل يمكن أن تستخدم . بالإضافة ،
 يمكن استخدام أي طريقة تقليدية لإجراء معالجة أمينية مختزلة . وفقا لمثال مفضل من هذا
 الاختراع ، فإن مخلوط من الأمين و ألدهايد مستبدل مناسب أو كيتون في كلوريد ميثيلين
 يعالج بواسطة ترايس أسيتوكسي بوروهيدريد لتكوين مركبات الصيغة VIII



مخطط رقم ٤

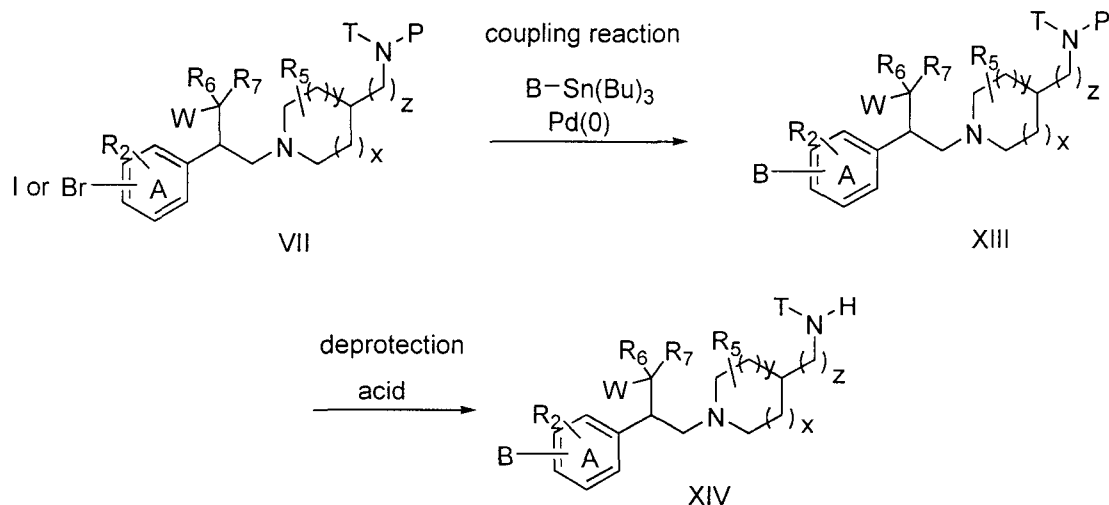
عندما يتطلب إنتاج المركبات وفقا للصيغة X حيث أن R عبارة عن نيتريل ، فإنها يمكن أن تتكون من مركبات الصيغة IX ، حيث أن P عبارة عن مجموعة أمين حامية ، وبتفضيل ولكن بلا تحديد ثالث بيوتوكسي كربونيل . وفي الحالة حيث أن P عبارة عن ثالث بيوتوكسي كربونيل ، فإن أي طريقة تقليدية لفصل الحامية من الكربامات يمكن أن تستخدم لهذا التحويل . وفقا لمثال مفضل وفقا لهذا الاختراع ، فإن فصل الحماية يتم باستعمال حمض بروتيك ، أي ، حمض هيدروكلوريك .

المركبات وفقا للصيغة IX يمكن أن تتكون من مركبات الصيغة VII حيث أن R1 عبارة عن Eود ، و P = Y (أنظر المخطط رقم ١) ، أي طريقة تقليدية لتحويل يوديد الأريل أو بروميد الأريل لنيتريل أريل يمكن أن تستخدم لهذا التحويل . وفقا لمثال مفضل من الاختراع الحالي ، فإن بروميد الأريل من الصيغة VII يعالج بواسطة سيانيد الزنك ، غبار الزنك ، و ترايس (ثنائي بنزليدين أسيتون) بالاديوم ثنائي . هذا التفاعل يتم إجراؤه في مذيبات ذات نقاط غليان عالية على سبيل المثال N ، N-فورماميد ، أسفل نيتروجين ، عند درجات حرارة مرتفعة من ١٠٠ درجة مئوية على ١٥٠ درجة مئوية . مركبات الصيغة VII تحضر في المخطط رقم ١ . عندما يرغب في تكوين مركبات الصيغة VIII من مركبات الصيغة X ، فإن الطريقة المحددة في المخطط رقم ٣ يمكن أن تتبع .



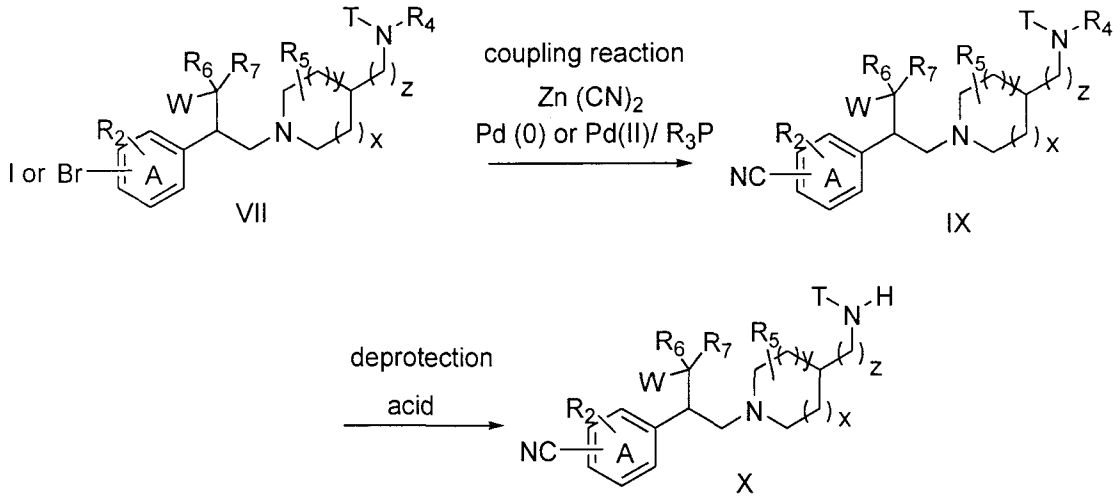
مخطط رقم ٥

مركبات الصيغة VII ، حيث أن R1 عبارة عن بروم أو يود وحيث أن $P = Y$ (أنظر المخطط رقم ١) ، يمكن أيضا أن تستعمل لتكوين مركبات الصيغة XII ، حيث أن $C =$ فينيل ، فينيل مستبدل ، أريل مخلط ، أو أريل مخلط مستبدل ، عندما يرغب . مركبات الصيغة XII يمكن أن تتشكل من مركبات الصيغة VII حيث أن $R1 =$ بروم أو يود عن طريق تفاعل تقارن عرضي مع أي من أريل حمض بورونيك أو أريل ستانات . أي طريقة تقليدية للتقارن العرضي ليوديد الأريل أو بورميد الأريل مع أريل حمض بورونيك أو أريل ستانات يمكن أن توظف ، وفقا للمثال المفضل في هذا الاختراع ، فإن يوديد الأريل أو بروميد الأريل من الصيغة VII تعالج بواسطة أريل حمض بورونيك مناسب ، قاعدة ، أي ، كربونات صوديوم أو فوسفات بوتاسيوم ، و $tetrakis(triphenylphosphine)palladium$ ، و $bis-(diphenylphosphine)butane$ palladium (II) dichloride-١،٤ . هذا التفاعل يتم في مذيب عالي نقطة الغليان على سبيل المثال N,N-ثنائي ميثيل فورملميد ، ١ ، ٤-ديوكسان ، أو ١ ، ٢-ثنائي ميثوكسي إيثنان في وجود الماء ، أسفل النيتروجين ، عند درجات حرارة مرتفعة من ٧٠ درجة مئوية لما يقرب من ١٠٠ درجة مئوية تعتبر مفضلة . من المتطلب تكوين مركبات الصيغة VIII من مركبات الصيغة XII ، الطريقة المحددة في المخطط رقم ٢ يمكن أن تتبع .



، عندما يتطلب تكوين مركبات الصيغة VII بحيث أن $R3 =$ هي كما سبق و $R4 =$ كما سبق وليست ميثيل (مخطط رقم ٣) ، وهي يمكن أن تتشكل من مركبات الصيغة رقم ١ عن طريق هاليد ألكيل أو عن طريق معالجة إختزالية بأمين بواسطة ألدهايد أو كيتون . أي

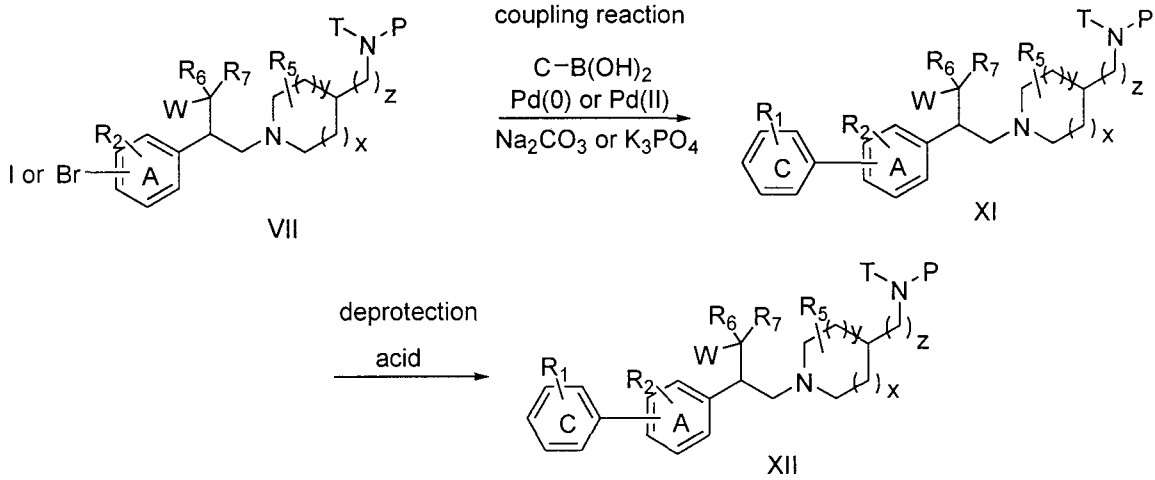
طريقة تقليدية للأكللة أمين أولي أو ثانوي بواسطة عاليد ألكيل يمكن أن تستخدم . بالإضافة ، يمكن استخدام أي طريقة تقليدية لإجراء معالجة أمينية مختزلة . وفقا لمثال مفضل من هذا الاختراع ، فإن مخلوط من الأمين و ألدهايد مستبدل مناسب أو كيتون في كلوريد ميثيلين يعالج بواسطة ترايس أسيتوكسي بوروهيدريد لتكوين مركبات الصيغة VIII



عندما يتطلب إنتاج المركبات وفقا للصيغة X حيث أن R عبارة عن نيتريل ، فإنها يمكن أن تتكون من مركبات الصيغة IX ، حيث أن P عبارة عن مجموعة أمين حامية ، وبفضيل ولكن بلا تحديد ثالث بيوتوكسي كربونيل . وفي الحالة حيث أن P عبارة عن ثالث بيوتوكسي كربونيل ، فإن أي طريقة تقليدية لفصل الحامية من الكربامات يمكن أن تستخدم لهذا التحويل . وفقا لمثال مفضل وفقا لهذا الاختراع ، فإن فصل الحماية يتم باستعمال حمض بروتيك ، أي ، حمض هيدروكلوريك .

المركبات وفقا للصيغة IX يمكن أن تتكون من مركبات الصيغة VII حيث أن R1 عبارة عيود ، و P = Y (أنظر المخطط رقم ١) ، أي طريقة تقليدية لتحويل يوديد الأريل أو بروميد الأريل لنيتريل أريل يمكن أن تستخدم لهذا التحويل . وفقا لمثال مفضل من الاختراع الحالي ، فإن بروميد الأريل من الصيغة VII يعالج بواسطة سيانيد الزنك ، غبار الزنك ، و ترايس (ثنائي بنزليدين أسيتون) بالاديوم ثنائي . هذا التفاعل يتم إجراؤه في مذيبات ذات

نقاط غليان عالية على سبيل المثال N ، N-فورماميد ، أسفل نيتروجين ، عند درجات حرارة مرتفعة من ١٠٠ درجة مئوية على ١٥٠ درجة مئوية . مركبات الصيغة VII تحضر في المخطط رقم ١ . عندما يرغب في تكوين مركبات الصيغة VIII من مركبات الصيغة X ، فإن الطريقة المحددة في المخطط رقم ٣ يمكن ان تتبع .



مركبات الصيغة VII ، حيث أن R₁ عبارة عن بروم أو يود وحيث أن P = Y (أنظر المخطط رقم ١) ، يمكن أيضا أن تستعمل لتكوين مركبات الصيغة XII ، حيث أن C = فينيل ، فينيل مستبدل ، أريل مخلط ، أو أريل مخلط مستبدل ، عندما يرغب . مركبات الصيغة XII يمكن أن تشكل من مركبات الصيغة VII حيث أن R₁ = بروم أو يود عن طريق تفاعل تقارن عرضي مع أي من أريل حمض بورونيك أو أريل ستانات . أي طريقة تقليدية للتقارن العرضي ليوديد الأريل أو بورميد الأريل مع أريل حمض بورونيك أو أريل ستانات يمكن أن توظف ، وفقا للمثال المفضل في هذا الاختراع ، فإن يوديد الأريل أو بروميد الأريل من الصيغة VII تعالج بواسطة أريل حمض بورونيك مناسب ، قاعدة ، أي ، كربونات صوديوم أو فوسفات بوتاسيوم ، و tetrakis(triphenylphosphine)palladium ((١،٤- bis-(diphenylphosphine)butane]palladium (II) dichloride . . هذا التفاعل يتم في مذيب عالي نقطة الغليان على سبيل المثال N,N-ثنائي ميثيل فورماميد ، ١ ، ٤-ديوكسان ، أو ١ ، ٢-ثنائي ميثوكسي إيثان في وجود الماء ، أسفل النيتروجين ، عند درجات حرارة مرتفعة من ٧٠ درجة مئوية لما يقرب من ١٠٠ درجة مئوية تعتبر مفضلة .

من المتطلب تكوين مركبات الصيغة VIII من مركبات الصيغة XII ، الطريقة المحددة في المخطط رقم ٩ يمكن أن تتبع .

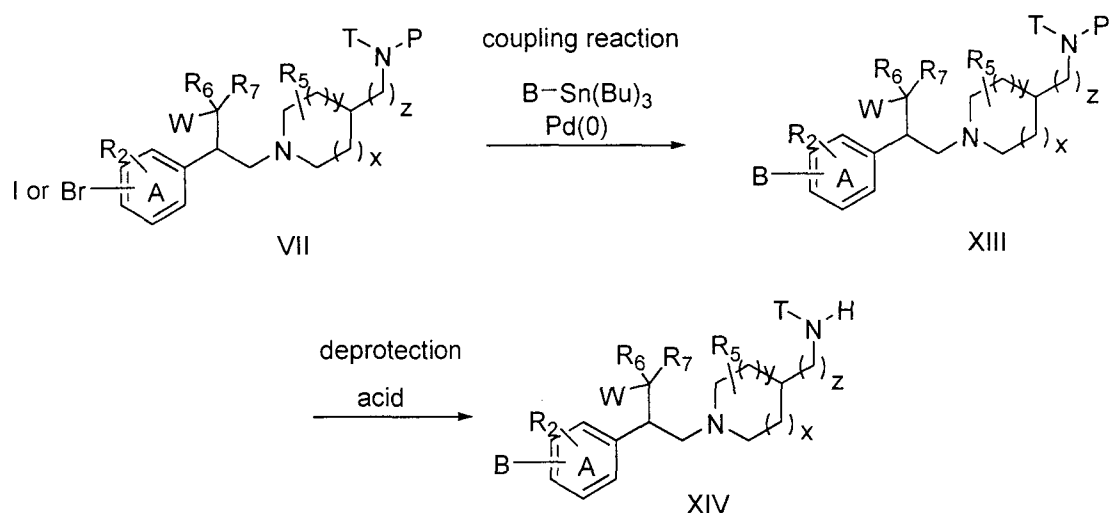


Table ٢: Compounds of the formula VI-b, wherein R¹ is H and R² is varied, of the general name ٣-Methoxy-١٧-oxo-estra-١,٢,٥(١٠)-trien-١٥-carboxylic acid "R²"-amide:

٤١	Cyclohexyl	٤٠٩.٣	١.٩٨
٤٢	٢-(١H-Indol-٣-yl)-ethyl	٤٧٠.٣	١.٩٢
٤٣	Benzo[١,٢]dioxol-٥-yl-methyl	٤٦١.٢	١.٨٦
٤٤	١-Benzyl-pyrrolidin-٣-yl	٤٨٦.٣	١.٤٨
٤٥	Cyclopropyl	٣٦٧.٢	١.٧٢
٤٦	Pyridin-٣-ylmethyl	٤١٨.٢	١.٤٩
٤٧	Phenethyl	٤٣١.٢	١.٩٥
٤٨	Butyl	٣٨٣.٢	١.٨٨
٤٩	Cyclopropylmethyl	٣٨١.٢	١.٨٣
٥٠	Cyclohexylmethyl	٤٢٣.٣	٢.٠٦
٥١	٢,٢-Diphenyl-ethyl	٥٠٧.٣	٢.١٢
٥٢	٢-thiophen-٢-yl-ethyl	٤٣٧.٢	١.٩١
٥٣	٢-piperidin-١-yl-ethyl	٤٣٨.٣	١.٤٢
٥٤	٣,٣-diphenyl-propyl	٥٢١.٣	٢.١٤
٥٥	furan-٢-ylmethyl	٤٠٧.٢	١.٨٢
٥٦	٢-pyridin-٢-yl-ethyl	٤٣٢.٢	١.٤٦

57	1-benzyl-piperidin-ε-yl	500.3	1.50
58	1H-benzoimidazol-2-yl-methyl	457.2	1.51
59	cyclopentyl	390.2	1.88
60	ε-methoxy-benzyl	447.2	1.89
61	2-phenyl-propyl	440.3	2.01
62	2-imidazol-1-yl-propyl	430.3	1.37
63	sec-butyl	383.2	1.87
64	2-methoxy-benzyl	447.2	1.93
65	1-ethyl-propyl	397.3	1.90
66	bicyclo[2.2.1]hept-2-yl	421.3	2.02
67	2-methoxy-ethyl	380.2	1.78
68	2-pyrrolidin-1-yl-ethyl	424.3	1.37
69	2-(2-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl	500.3	1.80
70	pyridin-ε-yl-methyl	418.2	1.42
71	indan-2-yl	443.2	1.97
72	1-phenyl-ethyl	431.2	1.97
73	2-hydroxy-ethyl	371.2	1.00
74	3,5-dimethoxy-benzyl	477.3	1.90
75	3,4-dimethoxy-benzyl	477.3	1.80
76	1-naphthalen-1-yl-ethyl	481.3	2.07
77	2-morpholin-ε-yl-propyl	404.3	1.37
78	2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl	410.2	1.06
79	ε-phenyl-butyl	409.3	2.08
80	-(CH ₂) ₃ -CO-O-CH ₃ / (butyric acid methyl ester)-ε-yl	427.2	1.74
81	1-oxo-1-benzoxy-propan-2-yl / (propionic acid benzyl ester)-2-yl	489.3	1.99
82	2-fluoro-benzyl	430.2	1.93
83	1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl	407.3	2.08
84	2-fluoro-benzyl	430.2	1.92

٨٥	٣-hydroxy-propyl	٣٨٥.٢	١.٥٨
٨٦	٢,٤-difluoro-benzyl	٤٥٣.٢	١.٩٥
٨٧	٢-hydroxy-٢-phenyl-ethyl	٤٤٧.٢	١.٧٩
٨٨	isobutyl-	٣٨٣.٢	١.٩٠
٨٩	٢-phenyl-propyl	٤٤٥.٣	٢.٠٢
٩٠	٢-cyclohex-١-enyl-ethyl	٤٣٥.٣	٢.١١
٩١	٢-hydroxy-١-methyl-ethyl	٣٨٥.٢	١.٦١
٩٢	٢-methylsulfanyl-ethyl	٤٠١.٢	١.٨١
٩٣	٣,٤,٥-trimethoxy-benzyl	٥٠٧.٣	١.٨٣
٩٤	cyclooctyl	٤٣٧.٣	٢.١٣
٩٥	٢-hydroxy-cyclohexyl	٤٢٥.٣	١.٧٢
٩٦	٢-thiazol-٤-yl-acetic acid ethyl ester / ٤-(acetic acid ethyl ester)-thiazol-٢-yl	٤٩٦.٢	١.٩٧
٩٧	thiophen-٢-yl-methyl	٤٢٣.٢	١.٩١
٩٨	٢-dimethylamino-ethyl	٣٩٨.٣	١.٣٧
٩٩	٣-diethylamino-propyl	٤٤٠.٣	١.٤٠
١٠٠	hexyl	٤١١.٣	٢.٠٨
١٠١	٣,٤-difluoro-benzyl	٤٥٣.٢	١.٩٦
١٠٢	٢-trifluoromethyl-benzyl	٤٨٥.٢	٢.٠٥
١٠٣	١-hydroxymethyl-cyclopentyl	٤٢٥.٣	١.٨١
١٠٤	[(٣-methyl)-butyric acid methyl ester]-٢-yl / ٢-(٣-methyl)-butyric acid methyl ester	٤٤١.٣	١.٩٤
١٠٥	٥-methyl-thiazol-٢-yl	٤٢٤.٢	١.٩٥
١٠٦	cyclobutyl	٣٨١.٢	١.٨٦

Table ٣: Compounds of the formula VI-b, wherein R^١ and R^٢ together with the nitrogen atom, where they are attached, are forming a variable ring or ringsystem, and with the general name ١٥-["(-NR^١R^٢)-carbonyl]-٣-methoxy-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٧-one:

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt
١٠٧	ε-Benzyl-piperidin-١-yl	٤٨٥.٣	٢.٢٢
١٠٨	ε-Benzo[١,٣]dioxol-٥-ylmethyl-piperazin-١-yl	٥٣٠.٣	١.٥٣
١٠٩	٣,٤-Dihydro-١H-isoquinolin-٢-yl	٤٤٣.٢	٢.٠٥
١١٠	ε-phenyl-piperazin-١-yl	٤٧٢.٣	٢.٠٦
١١١	ε-pyridin-٢-yl-piperazin-١-yl	٤٧٣.٣	١.٦٣
١١٢	pyrrolidin-١-yl	٣٨١.٢	١.٨٤
١١٣	ε-(ε-Fluoro-phenyl)-piperazin-١-yl	٤٩٠.٣	٢.٠٥
١١٤	ε-(٢-methoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٢.٣	٢.٠٤
١١٥	ε-(ε-Chloro-phenyl)-ε-hydroxy-piperidin-١-yl	٥٢١.٢	٢.٠٠
١١٦	ε-(ε-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٤٠.٣	٢.١٨
١١٧	ε-(ε-Chloro-benzyl)-piperazin-١-yl	٥٢٠.٢	١.٦٧
١١٨	ε-(٣-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٦.٢	٢.١٦
١١٩	ε-methyl-[١,٤]diazepan-١-yl	٤٢٤.٣	١.٤١
١٢٠	ε-[٢-(٢-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-١-yl	٤٨٤.٣	١.٣٩
١٢١	ε-(ε-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٦.٢	٢.١٦
١٢٢	١,٤-Dioxa-٨-aza-spiro[٤.٥]decan-٨-yl	٤٥٣.٣	١.٨٥
١٢٣	١-piperidine-ε-carboxylic acid ethyl ester / ε-(carboxylic acid ethyl ester)-piperidin-١-yl	٤٦٧.٣	١.٩٦
١٢٤	١,٣,٤,٩-tetrahydro-beta-carbolin-٢-yl	٤٨٢.٣	٢.٠٤
١٢٥	ε-Hydroxy-ε-phenyl-piperidin-١-yl	٤٨٧.٣	١.٩٠
١٢٦	ε-(٢-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٦.٢	٢.٢٠
١٢٧	ε-(ε-methoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٢.٣	٢.٠١
١٢٨	١-piperidine-٣-carboxylic acid amide / ٣-(carboxylic acid amide)-piperidin-١-yl	٤٣٨.٣	١.٦٣
١٢٩	Azepan-١-yl	٤٠٩.٣	٢.٠٣
١٣٠	ε-methyl-piperazin-١-yl	٤١٠.٣	١.٤٠
١٣١	٢-Hydroxy-pyrrolidin-١-yl	٣٩٧.٢	١.٦١
١٣٢	٢-methoxymethyl-pyrrolidin-١-yl	٤٢٥.٣	١.٩٣
١٣٣	ε-(٢-Fluoro-phenyl)-piperazin-١-yl	٤٩٠.٣	٢.١٠

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt
١٣٤	٤-pyridin-٤-yl-piperazin-١-yl	٤٧٣.٣	١.٤٥
١٣٥	٤-Hydroxy-piperidin-١-yl	٤١١.٢	١.٦٤
١٣٦	٣-Hydroxy-piperidin-١-yl	٤١١.٢	١.٦٧
١٣٧	thiomorpholin-٤-yl	٤١٣.٢	١.٩٢
١٣٨	٣,٦-Dihydro-٢H-pyridin-١-yl	٣٩٣.٢	١.٩٢
١٣٩	١-pyrrolidine-٢-carboxylic acid methyl ester / ٢-(carboxylic acid methyl ester)-pyrrolidin-١-yl	٤٣٩.٢	١.٨٦
١٤٠	١-pyrrolidine-٢-carboxylic acid amide / ٢-(carboxylic acid amide)-pyrrolidin-١-yl	٤٢٤.٢	١.٦٠
١٤١	٢-Hydroxymethyl-pyrrolidin-١-yl	٤١١.٢	١.٧٣
١٤٢	٤-o-tolyl-piperazin-١-yl	٤٨٦.٣	٢.٢١
١٤٣	٤-(٢-Ethoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥١٦.٣	٢.١٥
١٤٤	٤-Cyclohexyl-piperazin-١-yl	٤٧٨.٣	١.٥١
١٤٥	٤-pyrrolidin-١-yl-piperidin-١-yl	٤٦٤.٣	١.٤٣
١٤٦	thiazolidin-٢-yl	٣٩٩.٢	١.٨٦
١٤٧	Azetidin-١-yl	٣٦٧.٢	١.٧٤

Table ٤: Compounds of the formula VI-٠b, wherein R^١ and R^٤ are individually varied, with the general name ٣-Methoxy-١٧-oxo-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٥-carboxylic acid "R^١"-"R^٤"-amide:

١٤٨	methyl	٢-pyridin-٢-yl-ethyl	٤٤٦.٣	١.٥٨
١٤٩	methyl	benzyl	٤٣١.٢	٢.٠٤
١٥٠	propyl	cyclopropylmethyl	٤٢٣.٣	٢.١٣
١٥١	٢-cyano-ethyl	pyridin-٢-ylmethyl	٤٧١.٣	١.٦٧
١٥٢	methyl	naphthalen-١-yl-methyl	٤٨١.٣	٢.١٧
١٥٣	methyl	cyclohexyl	٤٢٣.٣	٢.١٣
١٥٤	benzyl	٢-dimethylamino-ethyl	٤٨٨.٣	١.٥٦
١٥٥	benzyl	ethyl	٤٤٥.٣	٢.١٣

156	2-methoxy-ethyl	2-methoxy-ethyl	443.3	1.90
157	methyl	1-methyl-piperidin-ε-yl	438.3	1.43
158	ethyl	2-hydroxy-ethyl	399.2	1.71
159	benzyl	2-cyano-ethyl	470.3	2.02
160	propyl	methyl	383.2	1.96
161	propyl	propyl	411.3	2.11
162	methyl	2-dimethylamino-ethyl	412.3	1.42
163	methyl	phenethyl	440.3	2.08
164	methyl	allyl	381.2	1.92
165	ethyl	pyridin-ε-yl-methyl	446.3	1.71
166	methyl	methyl	300.2	1.78

Table 5: Compounds of the formula VI-1b, wherein R^ε is H and R^τ is varied, with the general name 2-(2-Methoxy-17-oxo-estra-1,3,6(10)-trien-10-yl)-N-(R^τ)-acetamide:

167	Benzyl	431.6	
168	Diphenyl-methyl	507.3	2.14
169	Cyclohexyl	423.3	2.03
170	2-morpholin-ε-yl-ethyl	404.3	1.44
171	naphthalen-1-ylmethyl	481.3	2.10
172	2-(1H-Indol-2-yl)-ethyl	484.3	1.94
173	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl	470.2	1.93
174	1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl	500.3	1.04
175	Cyclopropyl	381.2	1.79
176	pyridin-2-yl-methyl	432.2	1.07
177	phenethyl	440.3	1.99
178	Butyl	397.3	1.94
179	Cyclopropylmethyl	390.2	1.88
180	Cyclohexylmethyl	437.3	2.10

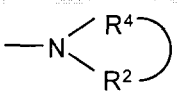
181	2,2-Diphenyl-ethyl	021.3	2.10
182	2-thiophen-2-yl-ethyl	401.2	1.97
183	2-piperidin-1-yl-ethyl	402.3	1.87
184	2,2-Diphenyl-propyl	030.3	2.19
185	Furan-2-ylmethyl	421.2	1.89
186	2-pyridin-2-yl-ethyl	447.3	1.04
187	1-Benzyl-piperidin-4-yl	014.3	1.02
188	1H-Benzimidazol-2-ylmethyl	471.3	1.08
189	Cyclopentyl	499.3	1.90
190	4-Methoxy-benzyl	471.3	1.90
191	2-phenyl-propyl	409.3	2.00
192	2-Imidazol-1-yl-propyl	449.3	1.44
193	sec-Butyl	397.3	1.92
194	2-Methoxy-benzyl	471.3	1.98
195	1-Ethyl-propyl	411.3	1.99
196	Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl	430.3	2.04
197	2-Methoxy-ethyl	399.2	1.74
198	2-pyrrolidin-1-yl-ethyl	438.3	1.87
199	2-(3-Methoxy-1H-indol-2-yl)-ethyl	014.3	1.91
200	Pyridin-4-ylmethyl	432.2	1.01
201	Indan-2-yl	407.3	2.00
202	4-Chloro-benzyl	470.2	2.03
203	1-phenyl-ethyl	440.3	2.02
204	1,2-Diphenyl-ethyl	021.3	2.17
205	2-Hydroxy-ethyl	380.2	1.72
206	2,6-Dimethoxy-benzyl	491.3	2.00
207	4-Fluoro-benzyl	449.2	1.98
208	2,6-Dimethoxy-benzyl	491.3	1.90
209	2-phenoxy-ethyl	471.3	1.99

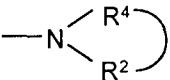
مركب رقم	R ^٢	MS m/z	HPLC Rt
٢١٠	٣,٤-Dimethoxy-benzyl	٤٩١.٣	١.٨٧
٢١١	١-naphthalen-١-yl-ethyl	٤٩٥.٣	٢.١٣
٢١٢	٣-morpholin-٤-yl-propyl	٤٦٨.٣	١.٤٤
٢١٣	٢-(٢-Hydroxy-ethoxy)-ethyl	٤٢٩.٣	١.٦٣
٢١٤	٤-phenyl-butyl	٤٧٣.٣	٢.١٣
٢١٥	٢-(propionic acid benzyl ester)	٥٠٣.٣	٢.٠٤
٢١٦	٣-Fluoro-benzyl	٤٤٩.٢	١.٩٩
٢١٧	٢-Fluoro-benzyl	٤٤٩.٢	١.٩٩
٢١٨	٣-Hydroxy-propyl	٣٩٩.٢	١.٦٣
٢١٩	٢,٤-Difluoro-benzyl	٤٦٧.٢	٢.٠٠
٢٢٠	٤-Hydroxy-cyclohexyl	٤٣٩.٣	١.٦٩
٢٢١	٢-Hydroxy-٢-phenyl-ethyl	٤٦١.٣	٢.٠٦
٢٢٢	Isobutyl	٣٩٧.٣	١.٩٤
٢٢٣	٢-phenyl-propyl	٤٥٩.٣	٢.٠٦
٢٢٤	٢-Cyclohex-١-enyl-ethyl	٤٤٩.٣	٢.١٨
٢٢٥	٢-Hydroxy-١-methyl-ethyl	٣٩٩.٢	١.٦٥
٢٢٦	٢-methylsulfanyl-ethyl	٤١٥.٢	١.٨٥
٢٢٧	٣,٤,٥-trimethoxy-benzyl	٥٢١.٣	١.٩٠
٢٢٨	Cyclooctyl	٤٥١.٣	٢.١٧
٢٢٩	٢-Hydroxy-cyclohexyl	٤٣٩.٣	١.٧٦
٢٣٠	٢-thiazol-٤-yl-acetic acid ethyl ester / ٤-(acetic acid ethyl ester)-thiazol-٢-yl	٥١٠.٢	٢.٠٣
٢٣١	thiophen-٢-ylmethyl	٤٣٧.٢	١.٩٤
٢٣٢	٢-Dimethylamino-ethyl	٤١٢.٣	١.٤٤
٢٣٣	٣-Diethylamino-propyl	٤٥٤.٣	١.٤٩
٢٣٤	Hexyl	٤٢٥.٣	٢.١١
٢٣٥	٣,٤-Difluoro-benzyl	٤٦٧.٢	١.٩٩
٢٣٦	٢-trifluoromethyl-benzyl	٤٩٩.٢	٢.٠٥
٢٣٧	١-Hydroxymethyl-cyclopentyl	٤٣٩.٣	١.٧٩

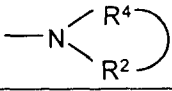
مركب رقم	R ^٢	MS m/z	HPLC Rt
٢٣٨	(٣-methyl-butyric acid methyl ester)-٢-yl / ٢-(٣-methyl)-butyric acid methyl ester	٤٥٥.٣	١.٩٢
٢٣٩	٥-methyl-thiazol-٢-yl	٤٣٨.٢	١.٩٥
٢٤٠	Cyclobutyl	٣٩٥.٢	١.٨٥

جدول رقم ٦

Table ٦: Compounds of the formula VI-١b, wherein R^١ and R^٤ together with the nitrogen atom, where they are attached, are forming a variable ring or ringsystem, with the general name ١٥-[٢-(“-NR^١R^٤”)-٢-oxo-ethyl]-٣-methoxy-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٧-one:

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt
٢٤١	٤-Benzyl-piperazin-١-yl	٥٠٠.٣	١.٥٦
٢٤٢	٤-Benzyl-piperidin-١-yl	٤٩٩.٣	٢.٣٠
٢٤٣	٤-Benzo[١,٣]dioxol-٥-ylmethyl-piperazin-١-yl	٥٤٤.٣	١.٥٤
٢٤٤	٤-(٢-oxo-١,٣-dihydro-benzoimidazol-١-yl)-piperidin-١-yl	٥٤١.٣	١.٨٣
٢٤٥	٣,٤-Dihydro-١H-isoquinolin-٢-yl	٤٥٧.٣	٢.١٢
٢٤٦	٢,٥-Dihydro-pyrrol-١-yl	٣٩٣.٢	١.٨٩
٢٤٧	٤-phenyl-piperazin-١-yl	٤٨٦.٣	٢.١١
٢٤٨	٤-pyridin-٢-yl-piperazin-١-yl	٤٨٧.٣	١.٦٧
٢٤٩	pyrrolidin-١-yl	٣٩٥.٢	١.٨٩
٢٥٠	٤-(٤-Fluoro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٤.٣	٢.١٠
٢٥١	٤-(٢-methoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥١٦.٣	٢.٠٨
٢٥٢	٤-(٤-Chloro-phenyl)-٤-hydroxy-piperidin-١-yl	٥٣٥.٢	٢.٠٤
٢٥٣	٤-(٤-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٥٤.٣	٢.٢٣
٢٥٤	٤-(٤-Chloro-benzyl)-piperazin-١-yl	٥٣٤.٣	١.٦٦
٢٥٥	٤-(٣-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٢٠.٢	٢.٢٠
٢٥٦	٤-methyl-[١,٤]diazepan-١-yl	٤٣٨.٣	١.٤٣
٢٥٧	٤-[٢-(٢-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-١-yl	٤٩٨.٣	١.٤٠
٢٥٨	٤-(٤-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٢٠.٢	٢.٢٠
٢٥٩	١,٤-Dioxa-٨-aza-spiro[٤.٥]decan-٨-yl	٤٦٧.٣	١.٨٩

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt
٢٦٠	١-piperidine-٤-carboxylic acid ethyl ester / ٤-(carboxylic acid ethyl ester)-piperidin-١-yl	٤٨١.٣	١.٩٨
٢٦١	١,٣,٤,٩-tetrahydro-beta-carboline-٢-yl	٤٩٦.٣	٢.١٠
٢٦٢	٤-Hydroxy-٤-phenyl-piperidin-١-yl	٥٠١.٣	١.٩٤
٢٦٣	٤-(٢-Chloro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٢٠.٢	٢.٢٥
٢٦٤	٤-(٤-methoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥١٦.٣	٢.٠٤
٢٦٥	١-piperidine-٣-carboxylic acid amide / ٣-(carboxylic acid amide)-piperidin-١-yl	٤٥٢.٣	١.٦٥
٢٦٦	Azepan-١-yl	٤٢٣.٣	٢.٠٨
٢٦٧	٤-methyl-piperazin-١-yl	٤٢٤.٣	١.٤٠
٢٦٨	٤-(٣-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٥٤.٣	٢.٢٣
٢٦٩	٣-Hydroxy-pyrrolidin-١-yl	٤١١.٢	١.٦٢
٢٧٠	٢-methoxymethyl-pyrrolidin-١-yl	٤٣٩.٣	١.٩٣
٢٧١	٤-Oxo-١-phenyl-١,٣,٨-triaza-spiro[٤.٥]decan-٨-yl	٥٥٥.٣	١.٨٧
٢٧٢	٤-(٢-Fluoro-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٠٤.٣	٢.١٤
٢٧٣	٤-pyridin-٤-yl-piperazin-١-yl	٤٨٧.٣	١.٤٦
٢٧٤	٤-Hydroxy-piperidin-١-yl	٤٢٥.٣	١.٦٤
٢٧٥	octahydro-quinolin-١-yl	٤٦٣.٣	٢.٢٩
٢٧٦	٣-Hydroxy-piperidin-١-yl	٤٢٥.٣	١.٧٠
٢٧٧	thiomorpholin-٤-yl	٤٢٧.٢	١.٩٣
٢٧٨	٣,٦-Dihydro-٢H-pyridin-١-yl	٤٠٧.٢	١.٩٥
٢٧٩	١-pyrrolidine-٢-carboxylic acid methyl ester / ٢-(carboxylic acid methyl ester)-pyrrolidin-١-yl	٤٥٣.٣	١.٨٦
٢٨٠	١-pyrrolidine-٢-carboxylic acid amide / ٢-(carboxylic acid amide)-pyrrolidin-١-yl	٤٣٨.٣	١.٦٢
٢٨١	٢-Hydroxymethyl-pyrrolidin-١-yl	٤٢٥.٣	١.٧٣
٢٨٢	٤-o-tolyl-piperazin-١-yl	٥٠٠.٣	٢.٢٣
٢٨٣	٤-(٢-Ethoxy-phenyl)-piperazin-١-yl	٥٣٠.٣	٢.١٤
٢٨٤	٤-Cyclohexyl-piperazin-١-yl	٤٩٢.٣	١.٤٨
٢٨٥	٤-pyrrolidin-١-yl-piperidin-١-yl	٤٧٨.٣	١.٤٢

مركب رقم		MS m/z	HPLC Rt
٢٨٦	thiazolidin-٢-yl	٤١٣.٢	١.٨٩
٢٨٧	Azetidin-١-yl	٢٨١.٢	١.٧٦

جدول رقم ٧

Table ٧: Compounds of the formula VI-١b, wherein R^٢ and R^٤ are individually varied, with the general name ٢-(٣-Methoxy-١٧-oxo-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٥-yl)-N-“R^٢”-N-“R^٤”-acetamide:

مركب رقم	R ^٢	R ^٤	MS m/z	HPLC Rt
٢٨٨	methyl	٢-pyridin-٢-yl-ethyl	٤٦٠.٣	١.٦٦
٢٨٩	Methyl	٢,٣,٤,٥,٦-pentahydroxy-hexyl	٥١٩.٣	١.٤٩
٢٩٠	methyl	Benzyl	٤٤٥.٣	٢.٠٨
٢٩١	propyl	Cyclopropylmethyl	٤٣٧.٣	٢.١٧
٢٩٢	٢-Cyano-ethyl	pyridin-٢-ylmethyl	٤٨٥.٣	١.٦٩
٢٩٣	methyl	naphthalen-١-ylmethyl	٤٩٥.٣	٢.٢٠
٢٩٤	methyl	Cyclohexyl	٤٣٧.٣	٢.١٦
٢٩٥	benzyl	٢-dimethylamino-ethyl	٥٠٢.٣	١.٦٠
٢٩٦	benzyl	ethyl	٤٥٩.٣	٢.١٥
٢٩٧	benzyl	phenethyl	٥٣٥.٣	٢.٣١
٢٩٨	٢-methoxy-ethyl	٢-methoxy-ethyl	٤٥٧.٣	١.٩٠
٢٩٩	methyl	Butyl	٤١١.٣	٢.٠٦
٣٠٠	methyl	١-methyl-piperidin-٤-yl	٤٥٢.٣	١.٤٠
٣٠١	ethyl	٢-hydroxy-ethyl	٤١٣.٣	١.٧٢
٣٠٢	Benzyl	٢-cyano-ethyl	٤٨٤.٣	٢.٠١
٣٠٣	propyl	methyl	٣٩٧.٣	١.٩٧
٣٠٤	propyl	propyl	٤٢٥.٣	٢.١٣
٣٠٥	methyl	٢-Dimethylamino-ethyl	٤٢٦.٣	١.٤٠
٣٠٦	phenethyl	methyl	٤٥٩.٣	٢.٠٨
٣٠٧	Methyl	Allyl	٣٩٥.٢	١.٩٣
٣٠٨	ethyl	pyridin-٤-ylmethyl	٤٦٠.٣	١.٦١

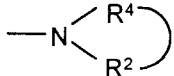
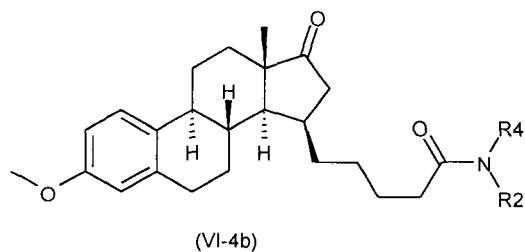
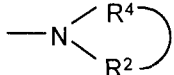
مركب رقم	R ^γ	R ^ε	MS m/z	HPLC Rt [min]
				
	ester / ε-(acetic acid ethyl ester)-thiazol-γ-yl			
٣١٥	Benzo[١,٣]dioxol-٥-ylmethyl	H	٤٨٩.٢٥	٦.٠٦
٣١٦	morpholin-ε-yl		٤٢٥.٥٧	
٣١٧	thiomorpholin-ε-yl		٤٤١.٢٣	٦.١٥
٣١٨	pyridin-٣-ylmethyl	H	٤٤٦.٢٦	٥.٣٣
٣١٩	pyridin-٤-ylmethyl	H	٤٤٦.٢٦	٥.٣
٣٢٠	benzyl	H		
٣٢١	γ-Methoxy-benzyl	H	٤٧٥.٢٧	٦.٢٥
٣٢٢	٣-Fluoro-benzyl	H	٤٦٣.٢٥	٦.٢٤
٣٢٣	ε-Chloro-benzyl	H	٤٧٩.٢٢	٦.٤٥
٣٢٤	γ-(ε-Hydroxy-phenyl)-ethyl	H	٤٧٥.٢٧	٥.٥٨
٣٢٥	Methyl	Benzyl	٤٥٩.٢٨	٦.٥٩
٣٢٦	Butyl	H	٤١١.٢٨	٦.١
٣٢٧	γ-thiophen-γ-yl-ethyl	H	٤٦٥.٢٣	٦.١٨
٣٢٨	γ-(γ-methyl-١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٥١٢.٣	٦.٢٥
٣٢٩	٥-methyl-thiazol-γ-yl	H	٤٥٢.٢١	٦.٢٦

Table ٩: Compounds of the formula VI-εb:



مركب رقم	R ^γ	R ^ε	MS m/z	HPLC Rt [min]
				
٣٣٠	cyclopropyl	H	٤٢٣.٢٨	٤.١٤
٣٣١	Cyclohexyl	H	٤٦٥.٣٢	٤.٦٩
٣٣٢	cyclooctyl	H	٤٩٣.٣٦	٥.٠٥

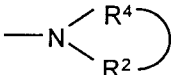
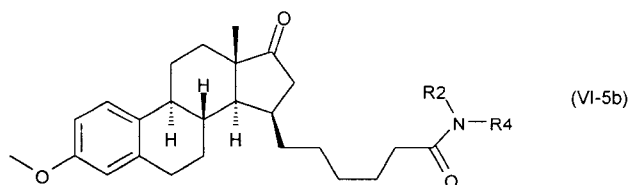
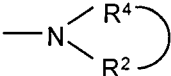
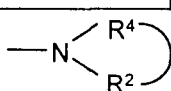
مركب رقم	R ^γ	R ^ε	MS m/z	HPLC Rt [min]
				
٣٣٣	Furan-٢-ylmethyl	H	٤٦٣.٢٧	٤.٣٤
٣٣٤	٢-thiazol-٤-yl-acetic acid ethyl ester / ٤-(acetic acid ethyl ester)-thiazol-٢-yl	H	٥٥٢.٢٧	٤.٦
٣٣٥	Benzo[١,٣]dioxol-٥-ylmethyl	H	٥١٧.٢٨	٤.٤١
٣٣٦	morpholin-٤-yl		٤٥٣.٢٩	٤.٢
٣٣٧	thiomorpholin-٤-yl		٤٦٩.٢٧	٤.٥٧
٣٣٨	pyridin-٣-ylmethyl	H	٤٧٤.٢٩	٣.٩٦
٣٣٩	pyridin-٤-ylmethyl	H	٤٧٤.٢٩	٣.٩٣
٣٤٠	benzyl	H	٤٧٣.٢٩	٤.٥٢
٣٤١	٢-Methoxy-benzyl	H	٥٠٣.٣	٤.٥٦
٣٤٢	٣-Fluoro-benzyl	H	٤٩١.٢٨	٤.٥٤
٣٤٣	٤-Chloro-benzyl	H	٥٠٧.٢٥	٤.٧
٣٤٤	methyl	benzyl	٤٨٧.٣١	٤.٨٨
٣٤٥	butyl	H	٤٣٩.٣١	٤.٤٩
٣٤٦	٢-thiophen-٢-yl-ethyl	H	٤٩٣.٢٧	٤.٥٤
٣٤٧	٢-(٧-methyl-١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٥٤٠.٣٤	٤.٥٨

Table ١٠: Compounds of the formula VI-٥b:

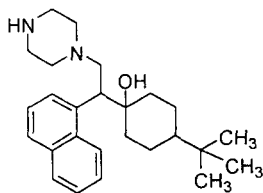


مركب رقم	R ^γ	R ^ε	MS m/z	HPLC Rt [min]
				
٣٤٨	Cyclohexyl	H	٤٧٩.٣٤	٧
٣٤٩	Cyclooctyl	H	٥٠٧.٣٧	٧.٤٢
٣٥٠	Furan-٢-ylmethyl	H	٤٧٧.٢٩	٦.٥٤
٣٥١	Methyl	Cyclohexyl	٤٩٣.٣٦	٧.٥٨

مركب رقم	R ^٢	R ^٤	MS m/z	HPLC Rt [min]
				
٣٥٢	٢-thiazol-٤-yl-acetic acid ethyl ester / ٤-(acetic acid ethyl ester)-thiazol-٢-yl	H	٥٦٦	
٣٥٣	Benzo[١,٣]dioxol-٥-ylmethyl	H	٥٣١.٣	٦.٦٥
٣٥٤	morpholin-٤-yl		٤٦٧,٦٥	
٣٥٥	thiomorpholin-٤-yl		٤٨٣,٢٨	٦.٨٦
٣٥٦	pyridin-٣-ylmethyl	H	٤٨٨.٣	٥.٩٨
٣٥٧	pyridin-٤-ylmethyl	H	٤٨٨.٣	٥.٩٤
٣٥٨	phenyl	H	٤٧٣.٢٩	٧.٠٠
٣٥٩	benzyl	H	٤٨٧.٣١	٦.٧٨
٣٦٠	٢-Methoxy-benzyl	H	٥١٧.٣٢	٦.٨٣
٣٦١	٣-Fluoro-benzyl	H	٥٠٥.٣	٦.٨٢
٣٦٢	٤-Chloro-benzyl	H	٥٢١.٢٧	٧.٠٠
٣٦٣	٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-ethyl	H	٥١٧.٣٢	٦.٢٢
٣٦٤	methyl	benzyl	٥٠١.٣٢	٧.٢٥
٣٦٥	butyl	H	٤٥٣.٣٢	٦.٧٤
٣٦٦	٢-thiophen-٢-yl-ethyl	H	٥٠٧.٢٨	٦.٨١
٣٦٧	٢-(٧-methyl-١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٥٥٤.٣٥	٦.٨٨
٣٦٨	٥-methyl-thiazol-٢-yl	H	٤٩٤.٢٦	٦.٨٧

مثال رقم ٣٢٩

٤-tert-butyl-١-[١-(١-naphthyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride



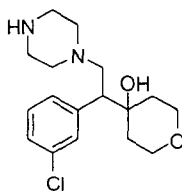
بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٤-tert-butyl tert-butyl hydroxycyclohexyl(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate من (٤-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)(1-naphthyl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-دي دي) و ثالث بيوتيل ١-بييرازينيل كربوكسيلات .

MS (ESI) m/z ٥٠٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{44}N_2O_4$, ٥٠٨.٣٣٠١; found (ESI), ٥٠٩.٣٣٥٤.

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٤-tert-butyl-1-[(1-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate من ٤-tert-butyl naphthyl-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol dihydrochloride [(٤-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)(1-naphthyl)acetyl]piperazine-1-carboxylate MS (ESI) m/z ٣٩٥ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{44}N_2O \cdot 2 \cdot 100$ HCl, ٤٦٦.٢٥١٨; found (ESI), ٣٩٥.٣٠٥٥ .

مثال رقم ٣٦٣

٤-1-(3-chlorophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]tetrahydro-2H-pyran-٤-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ١ ، يتم تحضير ٤-tert-butyl chlorophenyl(٤-hydroxytetrahydro-2H-pyran-٤-yl)acetyl]piperazine-1-carboxylate من (٣-chlorophenyl)(٤-hydroxytetrahydro-2H-pyran-٤-yl)acetic acid (مثال مرجعي رقم ١-اي اي) و ثالث-بيوتيل ١-بييرازينيل .

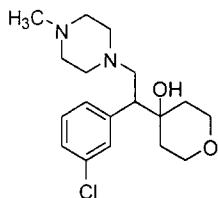
MS (ESI) m/z ٤٣٩/٤٤١ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{31}ClN_2O_3$, ٤٣٨.١٩٢١; found (ESI_FT), ٤٣٩.١٩٨٨٤.

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ن خطوة رقم ٢ ، يتم تحضير ٤-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-(٤-hydroxytetrahydro-٢H-pyran-٤-yl)ethyl]piperazine-١-carboxylate من *tert*-butyl ٤-piperazin-١-ylethyl]tetrahydro-٢H-pyran-٤-ol dihydrochloride

MS (ESI) m/z ٣٢٥/٣٢٧ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{17}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$, ٣٩٦.١١٣٨; found (ESI_FT), ٣٢٥.١٦٧٦٤.

مثال رقم ٣٦٩

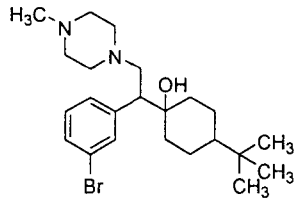
٤-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)ethyl]tetrahydro-٢H-pyran-٤-ol dihydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ٢٤ ، يتم تحضير ٤-[١-(٣-chlorophenyl)-٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)ethyl]tetrahydro-٢H-pyran-٤-ol dihydrochloride من ١-(٣-chlorophenyl)-٢-piperazin-١-ylethyl]tetrahydro-٢H-pyran-٤-ol (٣) (أنظر مثال رقم ٧٧).

MS (ESI) m/z ٣٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{18}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$, ٤١٠.١٢٩٥; found (ESI), ٣٣٩.١٨٤٤.

١-[١-(٣-bromophenyl)-٢-(٤-methylpiperazin-١-yl)ethyl]-٤-*tert*-butylcyclohexanol dihydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، الخطوة رقم ١ ، يتم تحضير 1-[(4-((4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-1-yl)methyl]piperazine ،

ن (٣) - tert-butylcyclohexanol-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-4

(٤) (tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)acetic acid-bromophenyl) (مثال مرجعي رقم ١-إف

إف) و N-ميثيل بيبرازين .

MS (ESI) m/z ٤٥١/٤٥٣ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، الخطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير 1-[(4-((4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-1-yl)methyl]piperazine ،

من ١- (٤-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-tert-butylcyclohexanol dihydrochloride

tert--bromophenyl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-4-(3)-1]

butylcyclohexanol.

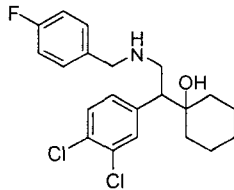
MS (ESI) m/z ٤٣٧/٤٣٩ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{27}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 \text{ HCl}$

٥٠٨.١٦٢٣; found (ESI), ٤٣٧.٢١٥٤.

مثال رقم ٣٧٠

1-[(4-((4-(3,4-dichlorophenyl)-2-((4-fluorobenzyl)amino)ethyl)cyclohexanol

hydrochloride



بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ١ ، فقد تم تحضير N-((4-(3,4-dichlorophenyl)-2-((4-fluorobenzyl)amino)ethyl)cyclohexanol ،

dichloro-alpha-(1-((4-(3,4-dichlorophenyl)-2-((4-fluorobenzyl)amino)ethyl)cyclohexanol)acetamide

hydroxycyclohexyl)benzeneacetic acid (مثال مرجعي ١-دي) و ٤-فلوروبنزيل أمين .

MS (ESI) m/z ٤١٠/٤١٢/٤١٤ ($[M+H]^+$).

بطريقة مناظرة للمثال رقم ١ ، خطوة رقم ٢ ، فقد تم تحضير ١- $\{3,4\}$ -

dichlorophenyl)-٢-[(٤-fluorobenzyl)amino]ethyl)cyclohexanol hydrochloride

N -(٤-fluorobenzyl)-٢-(١-hydroxycyclohexyl)acetamide-(dichlorophenyl)-٣,٤)-٢

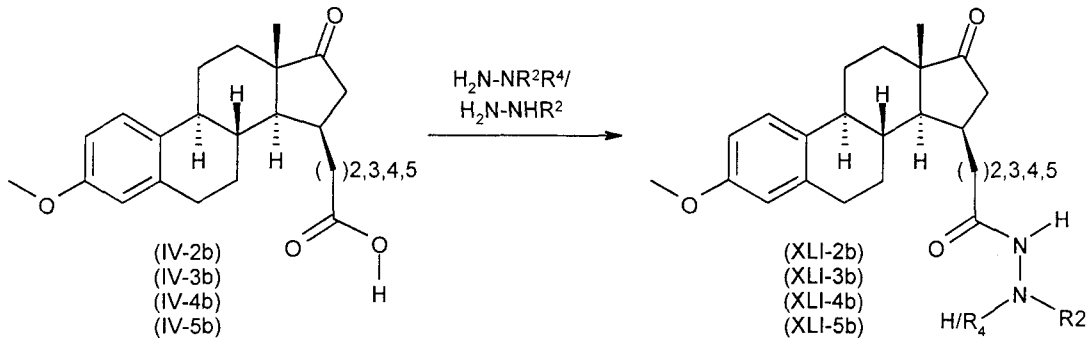
MS (ESI) m/z ٣٩٦/٣٩٨/٤٠٠ ($[M+H]^+$); HRMS: calcd for $C_{21}H_{24}Cl_2FNO \cdot HC$

٤٣١.٠٩٨٦; found (ESI), ٣٩٦.١٢٧٧.

الأمتلة رقم ٣٧١-٤١٨-هيدرازيدات

تنوع من المركبات من الصيغة ١ ، والتي فيها

مخطط رقم ٢٧



الأحماض من الصيغة ٤ (٠,٠٥٧ مللي مول / تفاعل) تستخدم كمحاليل مختزنة في

DCM وتضاف لمخلوط من هيدرازين تابع (٠,٨ مكافيء) ، كربوثنائي ايميد مقيد

ببوليمر (٣ مكافيء) ، HOBT (١,٧ مكافيء) و ٥ مل DCM . بعد التقليب لمدة ٢٤

ساعة عند درجة حرارة غرفة تقريبا ٤٠ مجم من ترائس أمينوميثيل مقيد ببوليمر يضاف

لكسح الزيادة من الحمض . بعد ٢٤ ساعة أخرى من زمن التفاعل ، رشح المعلق و بخر

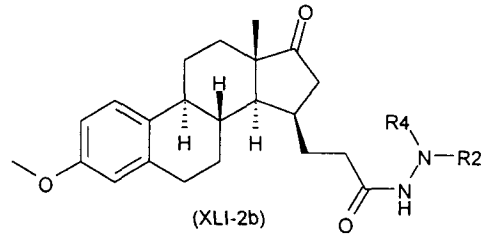
الرشح عبر ضغط مختزل . المنتجات المحصلة وفقا للصيغة العامة XLI حلت بواسطة

. LC-MS

٤ مجموعات وفقا للصيغة XLI-٢b, XLI-٣b, XLI-٤b, XLI-٥b حضرت بالطرق المصورة

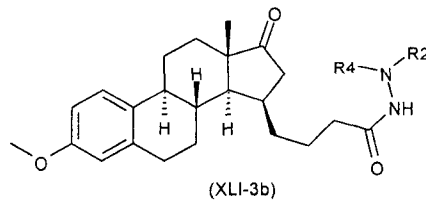
في الجداول التالية رقم ١١ ، ١٢ ، ١٣ و ١٤ .

Table ١١: Compounds of the formula XLI-٢b:



مركب رقم	R ^٢	R ^٤	MS m/z	HPLC Rt [min]
٣٧١	morpholin-٤-yl		٤٤٠.٢٧	٣.٦٢
٣٧٢	٧-chloro-quinolin-٤-yl	H	٥٣١.٢٣	٣.٩
٣٧٣	-CO-phenyl	H	٤٧٤.٢٥	٣.٨٢
٣٧٤	-CO-CH _٣ / acetyl	H	٤١٢.٢٤	٣.٤٣
٣٧٥	methyl	methyl	٣٩٨.٢٦	٣.٦٦
٣٧٦	-CH _٢ -CO-O-CH _٢ -CH _٢	H	٤٥٦.٢٦	٣.٨٢
٣٧٧	٢-fluoro-phenyl	H	٤٦٤.٢٥	٤.٢١
٣٧٨	-CO-(٣,٤,٥-trimethoxy)phenyl	H	٥٦٤.٢٨	٣.٨٣
٣٧٩	benzothiazol-٢-yl	H	٥٠٣.٢٢	٤.٨٦
٣٨٠	٤-methyl-piperazin-١-yl		٤٥٣.٣	٣.٢٥

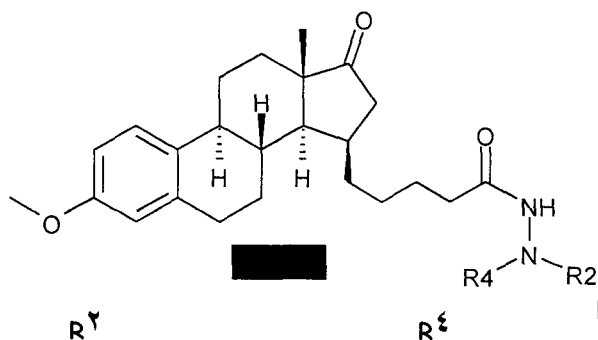
Table ١٢: Compounds of the formula XLI-٣b



مركب رقم	R ^٢	R ^٤	MS m/z	HPLC Rt [min]
٣٨١	Azepan-١-yl		٤٦٦.٣٢	٤.٤٥
٣٨٢	٢-(١H-indol-٣-yl)-acetyl	H	٥٤١.٢٩	٣.٩٣
٣٨٣	morpholin-٤-yl		٤٥٤.٢٨	٣.٧٢
٣٨٤	piperidin-١-yl-		٤٥٢.٣	٤.١٩

٣٨٥	γ-chloro-quinolin-ε-yl	H	٥٤٥.٢٤	٤.٠١
٣٨٦	-CO-phenyl	H	٤٨٨.٢٧	٣.٩٣
٣٨٧	-CO-(٣-Methoxy-)phenyl	H	٥١٨.٢٨	٣.٩٩
٣٨٨	methyl	phenyl	٤٧٤.٢٩	٤.٣٧
٣٨٩	-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CH ₂	H	٤٧٠.٢٨	٣.٩٢
٣٩٠	٣,٥-dichloro-phenyl	H	٥٢٨.١٩	٤.٦٦
٣٩١	-CO-(٣,٤,٥-trimethoxy-)phenyl	H	٥٧٨.٣	٣.٩٢
٣٩٢	benzothiazol-٢-yl	H	٥١٧.٢٤	٥
٣٩٣	٣-methoxy-phenyl	H	٤٩٠.٢٨	٤.١٩
٣٩٤	٦-chloro-pyridazin-٣-yl	H	٤٩٦.٢٢	٤.٤٧
٣٩٥	γ-methoxymethyl-pyrrolidin-١-yl		٤٨٢.٣١	٤.٠٣

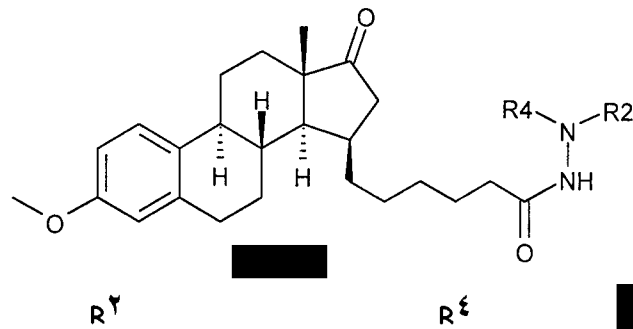
Table ١٣: Compounds of the formula XLI-εb



مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
٣٩٦	azepan-١-yl		٤٨٠.٣٤	٤.٦٨
٣٩٧	٢-١H-indol-٣-yl-acetyl	H	٥٥٥.٣١	٤.٠٥
٣٩٨	morpholin-٤-yl		٤٦٨.٣	٣.٨٨
٣٩٩	piperidin-١-yl		٤٦٦.٣٢	٤.٣٨
٤٠٠	γ-chloro-quinolin-ε-yl	H	٥٥٩.٢٦	٤.١٦
٤٠١	methyl	Methyl	٤٢٦.٢٩	٣.٩٤
٤٠٢	benzyl	H	٤٨٨.٣	٤.٦
٤٠٣	-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CH ₂	H	٤٨٤.٢٩	٤.٠٩

٤٠٤	-CO-(٣,٤,٥-trimethoxy)-phenyl	H	٥٩٢.٣١	٤.٠٦
٤٠٥	benzothiazol-٢-yl	H	٥٣١.٢٦	٥.١٩
٤٠٦	٤-methyl-piperazin-١-yl		٤٨١.٣٣	٣.٤٦

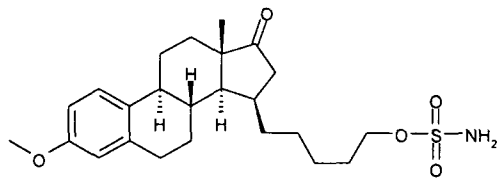
Table ١٤: Compounds of the formula (XLI-٥b)



مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
٤٠٧	azepan-١-yl		٤٩٤.٣٥	٤.٨٩
٤٠٨	piperidin-١-yl		٤٨٠.٣٤	٤.٥٨
٤٠٩	٤-methanesulfonyl-phenyl	H	٥٦٦.٢٨	٤.١٥
٤١٠	-CO-(٣-Methoxy-)phenyl	H	٥٤٦.٣١	٤.٢٦
٤١١	acetyl	H	٤٥٤.٢٨	٣.٨
٤١٢	methyl	Methyl	٤٤٠.٣	٤.١١
٤١٣	benzyl	H	٥٠٢.٣٢	٤.٧٨
٤١٤	-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CH ₃	H	٤٩٨.٣١	٤.٢٥
٤١٥	٢-fluoro-phenyl	H	٥٠٦.٢٩	٤.٦٣
٤١٦	٣,٤-dichloro-phenyl	H	٥٥٦.٢٣	٤.٩
٤١٧	٣,٥-dichloro-phenyl	H	٥٥٦.٢٣	٥.٠
٤١٨	٤-methyl-piperazin-١-yl		٤٩٥.٣٥	٣.٥٩

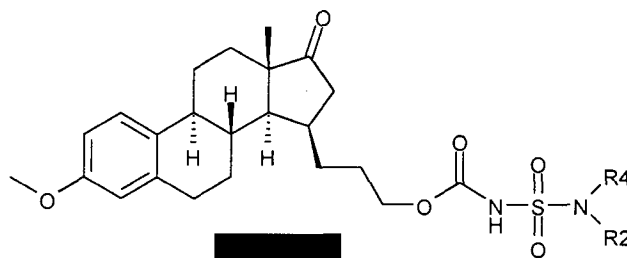
مثال

Sulfamic acid ٥-(٣-methoxy-١٧-oxo-estra-١,٣,٥(١٠)-trien-١٥-yl)-pentyl ester (٧٨٦)



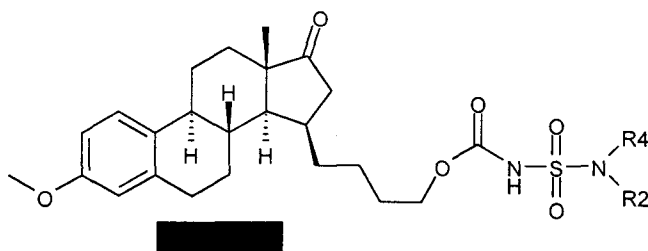
LC-MS rt: ٤.٣٧ min, MH⁺ ٤٠٠.

Table ٣٨: Compounds of the formula XXVIIIâ-٣b, which were prepared by library synthesis:



مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
٧٨٧	Phenyl	H	٥٤٠	٤.٠٧
٧٨٨	٤-methyl-piperazine-١-yl		٥٤٧	٣.٤٤
٧٨٩	Benzyl	H	٥٥٤	٤.٣٤
٧٩٠	٢-(١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٦٠٧	٤.٣٦
٧٩١	Butyl	H	٥٢٠	٤.٤١
٧٩٢	Cyclohexyl	H	٥٤٦	٤.٥٩
٧٩٣	Methyl	butyl	٥٣٤	٤.٧٦
٧٩٤	Methyl	benzyl	٥٦٨	٤.٦٧
٧٩٥	morpholine-٤-yl		٥٣٤	٣.٩٦

Table ٣٩: Compounds of the formula XXVIIIâ-٤b, which were prepared by library synthesis:



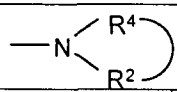
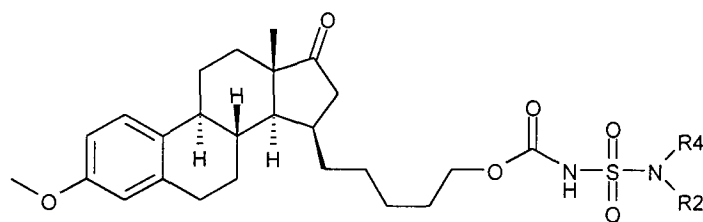
مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
				
٧٩٦	Phenyl	H	٥٥٤	٤.٢
٧٩٧	٤-methyl-piperazine-١-yl		٥٦١	٣.٥٧
٧٩٨	Benzyl	H	٥٦٨	٤.٥
٧٩٩	٢-(١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٦٢١	٤.٥
٨٠٠	Butyl	H	٥٣٤	٤.٥٧
٨٠١	Cyclohexyl	H	٥٦٠	٤.٧٥
٨٠٢	Methyl	benzyl	٥٨٢	٤.٨٤
٨٠٣	Methyl	butyl	٥٤٨	٤.٩٤
٨٠٤	morpholine-٤-yl		٥٤٨	٤.١٢

Table ٤.: Compounds of the formula XXVIIIâ-٥b, which were prepared by library synthesis:



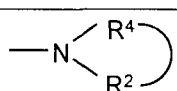
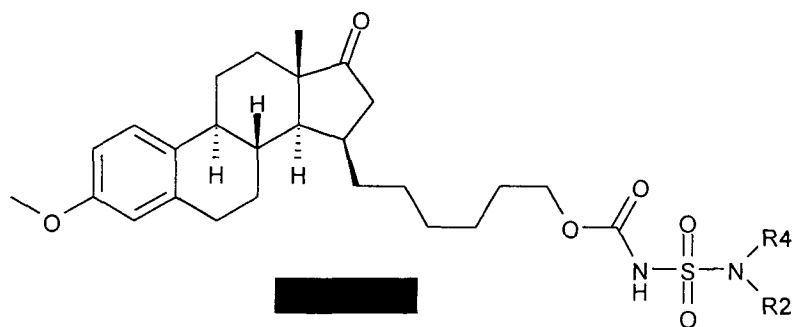
مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
				
٨٠٥	Benzyl	H	٥٨٢	٤.٦٤
٨٠٦	٢-(١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٦٣٥	٤.٦٣
٨٠٧	٤-methyl-piperazine-١-yl		٥٧٥	٣.٧٢
٨٠٨	Butyl	H	٥٤٨	٤.٧٤
٨٠٩	Cyclohexyl	H	٥٧٤	٤.٨٩
٨١٠	Phenyl	H	٥٦٨	٤.٣١
٨١١	Methyl	butyl	٥٦٢	٥.٠٩
٨١٢	morpholine-٤-yl		٥٦٢	٤.٢٦

Table ٤١: Compounds of the formula XXVIIIâ-٦b, which were prepared by library synthesis:



مركب رقم	R ^٢	R ^٤		
٨١٣	Benzyl	H	٥٩٦	٤.٨١
٨١٤	٤-methyl-piperazine-١-yl		٥٨٩	٣.٨٨
٨١٥	Cyclohexyl	H	٥٨٨	٥.٠٩
٨١٦	Methyl	benzyl	٦١٠	٥.١٧
٨١٧	Butyl	H	٥٦٢	٤.٩
٨١٨	Phenyl	H	٥٨٢	٤.٤٦
٨١٩	٢-(١H-indol-٣-yl)-ethyl	H	٦٤٩	٤.٨

الأمثلة رقم ٨٢٠ - ٨٣٤ - كحولات

التحضير لمشتقات إسترون-كحول التالية من الصيغة الهامة XXXI ، حيث بينت أيضا

خصائص مثبطة لبيتا١٧- إتش اس دي ١ ، ووصفت في جزء الوسائط ، فقرة ٤ .

مواد و طرق الاختبار البيولوجية

١ . تثبيط الإنزيم بيتا١٧-هيدروكسي إسترويد ديهيدروجيناز من النوع رقم ١ ،

المركبات فصلت فيما يختص بفعالية الإنزيم بيتا١٧-إتش إس دي في المختبر فوق سلاسل
خلية ٢-MCF، كل ينتج بثبات فوق الإنزيمات المتساوية بيتا١٧-إتش إس دي . التحول البيئي
للقوام عن طريق كل إنزيم متساوي و الفعالية المثبطة لبيتا١٧-إتش إس دي للمركبات
الكيميائية في تلك السلاسل الخلوية تكتشف عن طريق النظام HPLC .

الكميات المتباينة من المركبات المختبرة تحضن في وسط النمو لخلايا منتجة بيتا١٧-إتش إس
دي سويا مع قوام ترايتيوم (٢ نانومول إستيروون للنوع رقم ١ بيتا١٧-إتش إس دي ؛ ٢
نانومول للنوع رقم ٢ من بيتا١٧-إتش إس دي ؛ و ٢ نانومول من النوع ٣ من بيتا١٧-إتش
إس دي) . فصلت العينات المتوسطة بعد زمن تحضين مضبوط و يتوقف التفاعل عن طريق
حمض ثلاثي كلوروأسيستيك (TCA) . حللت العينات عن طريق تحليل عد التدفق المقترن -
HPLC .

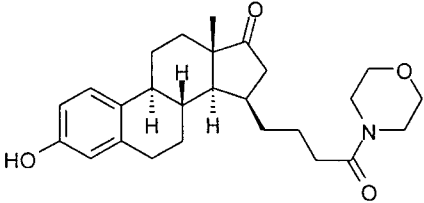
بالنسبة لكل نوع من الإنزيمات ، تقدر فعالية تثبيط -إتش إس دي لمركب الاختبار المفرد عن
طريق مقارنة التحول لعينة ضبط بدون أية مركب اختبار (يشار إليه بالضبط السالب ") إلى
التحول (المختزل) لعينة الاختبار المحتوية على المركب الخاص المراد اختباره (يشار إليه
بعينة الاختبار) .

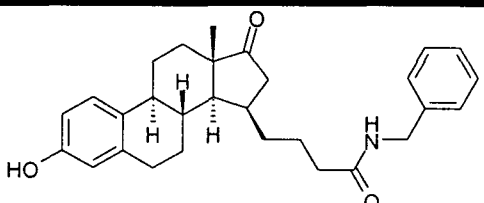
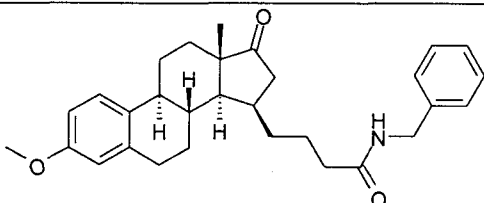
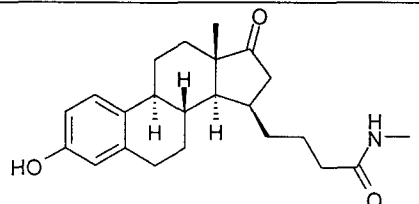
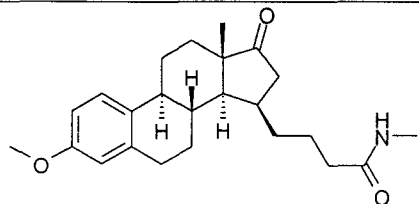
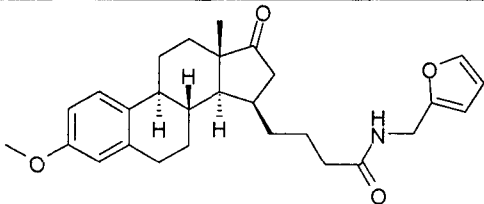
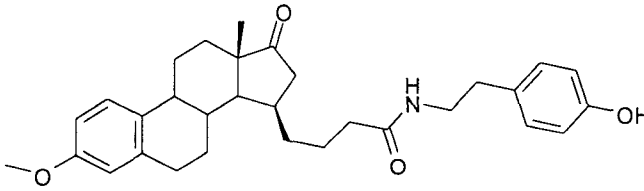
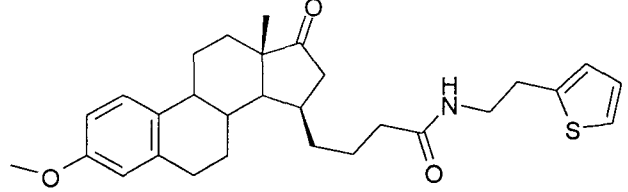
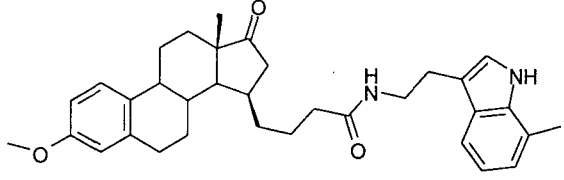
التحول في الضبط السالب -التحول في عينة الاختبار

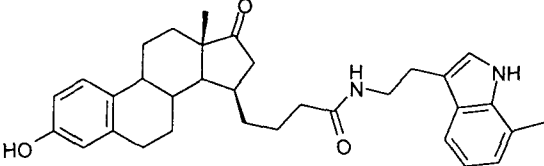
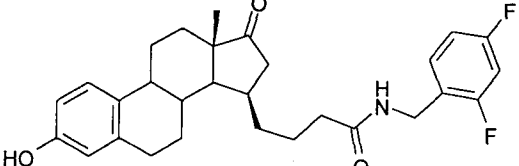
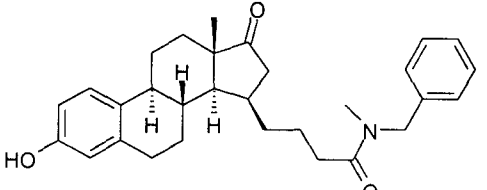
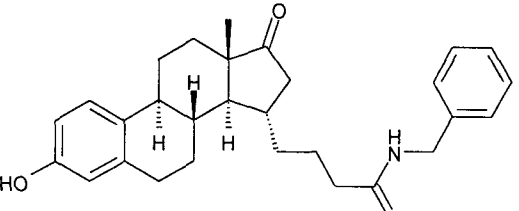
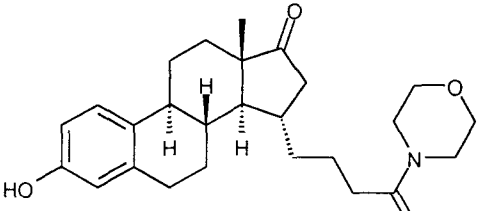
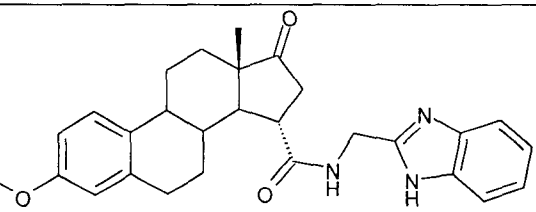
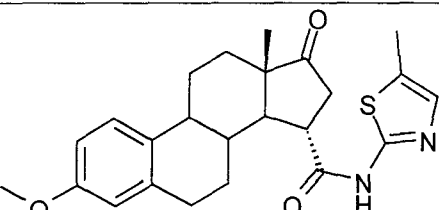
$$\frac{\text{التحول للضبط السالب}}{\text{التحول (المنع) } \% = 100}$$

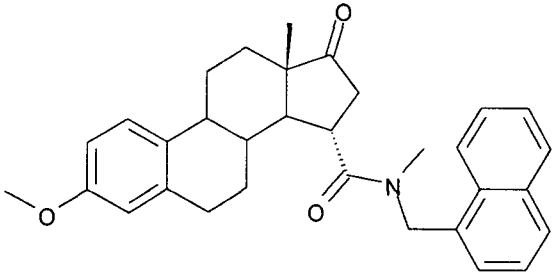
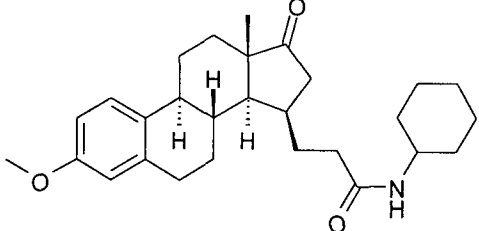
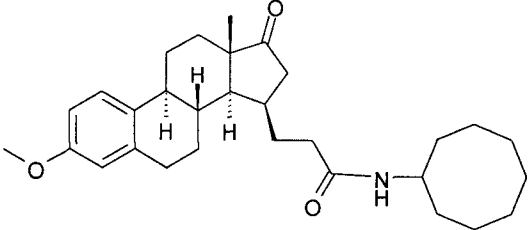
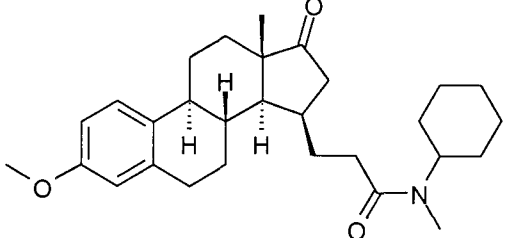
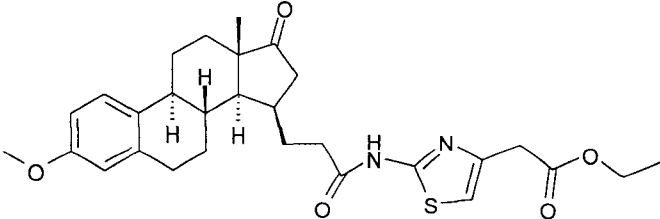
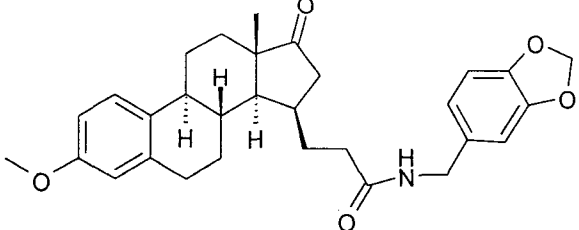
النتائج المحصلة بينت في الجدول رقم ٣ بأسفل . استخدم تركيزين من كل مركب . العدد من
المركب يشير إلى الأعداد المبينة في نطاق الجزء التجريبي .

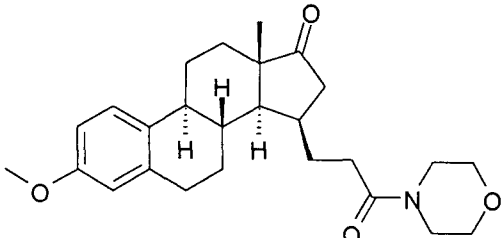
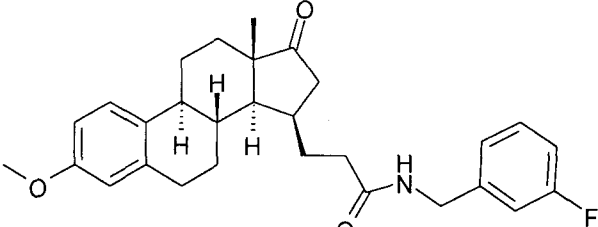
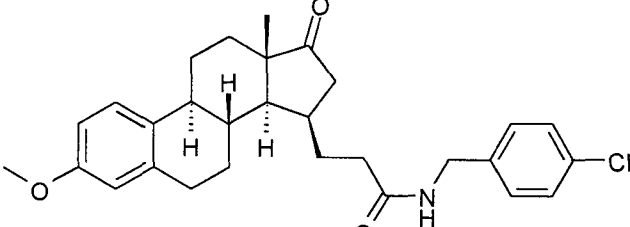
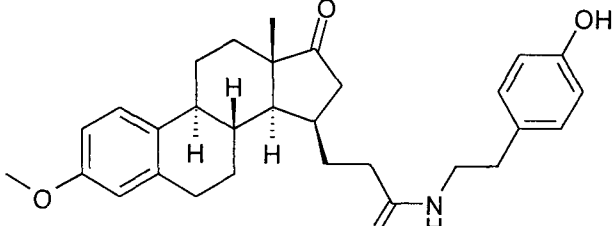
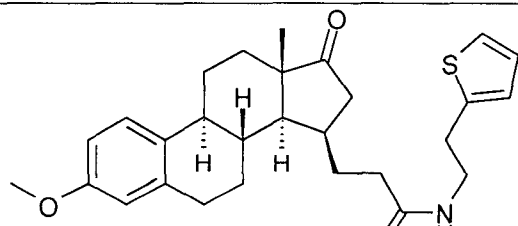
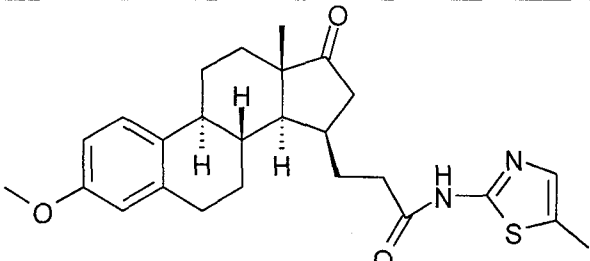
جدول رقم ٤٢

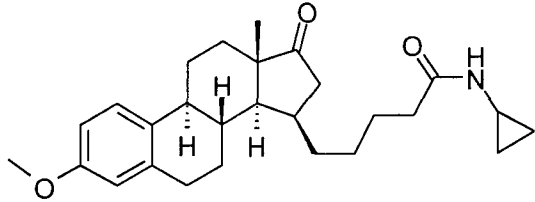
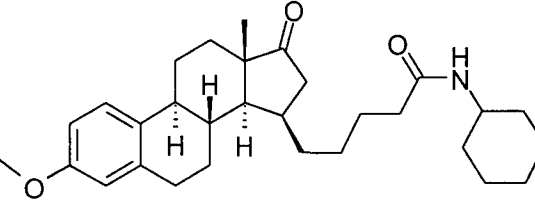
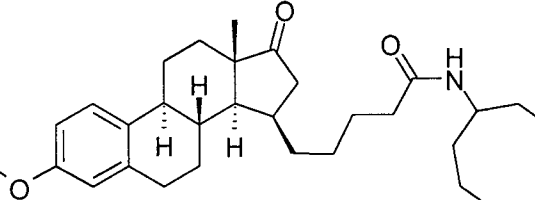
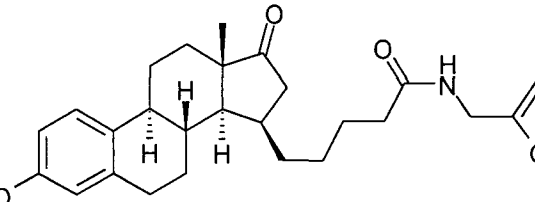
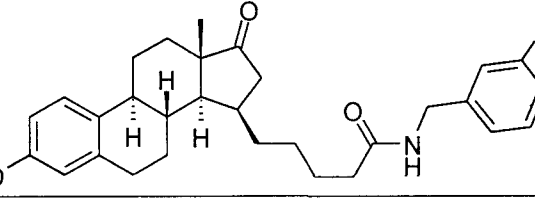
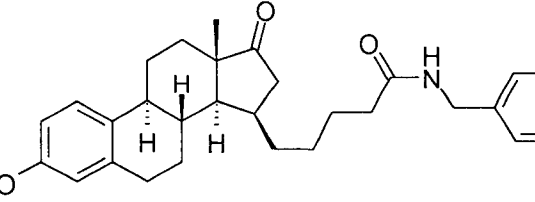
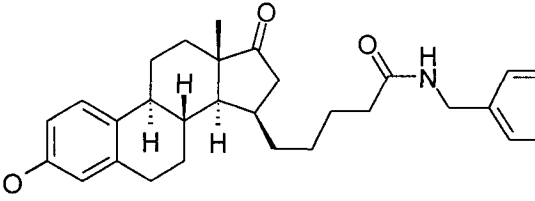
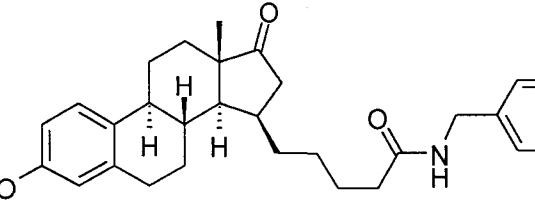
١		٤٩.٩	٨٠.٢
---	---	------	------

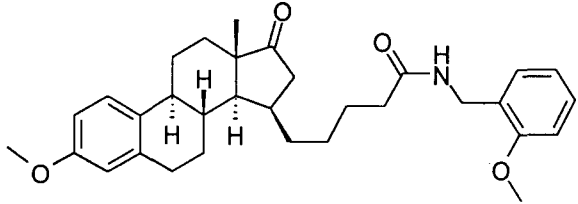
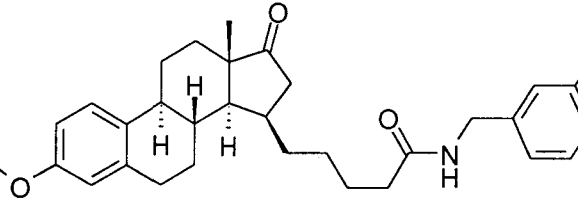
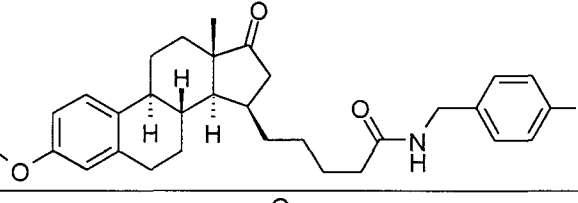
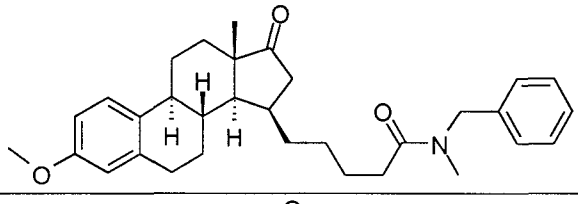
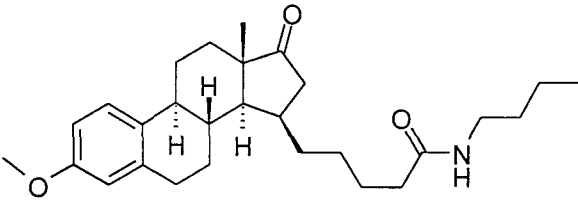
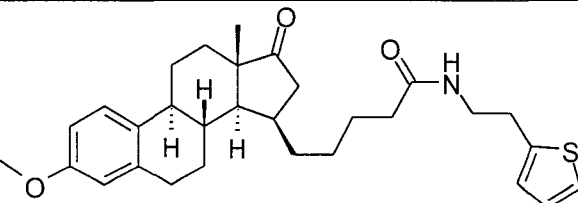
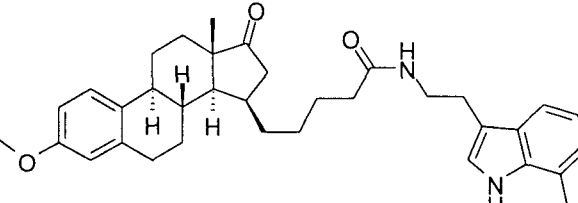
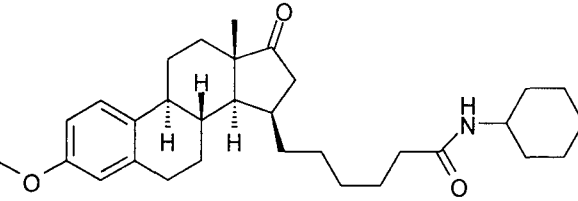
۲A		۵۱.۶	۸۴.۱
۲B		۷۷.۴	۸۲.۱
۴A		۴۷.۱	۶۶.۰
۴B		۳۰.۵	۶۰.۸
۷		۲۸.۷	۶۳.۴
۲۲		۲۷.۳	۵۷.۸
۲۹		۲۹.۶	۶۹.۳
۳۱		۵۲.۸	۷۷.۹

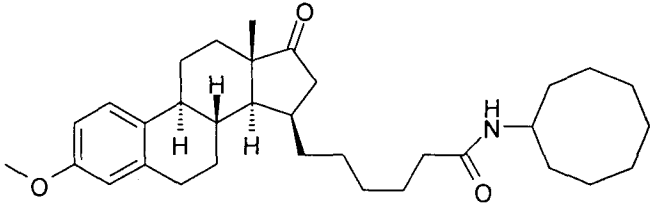
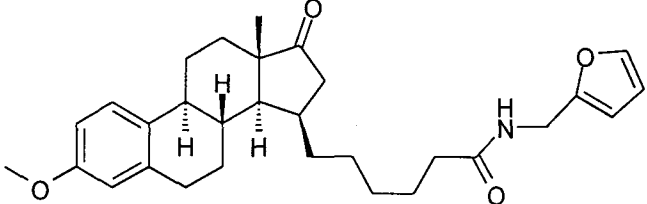
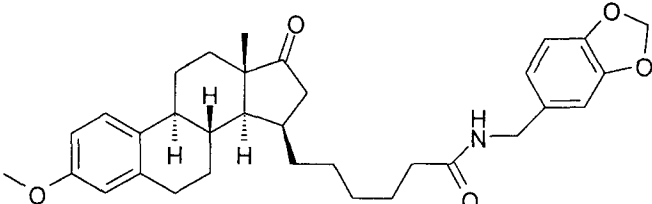
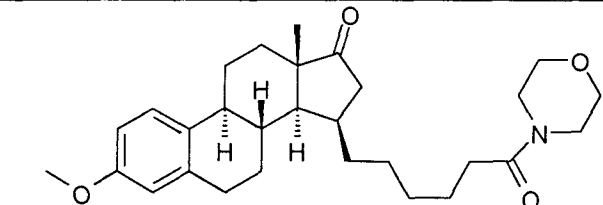
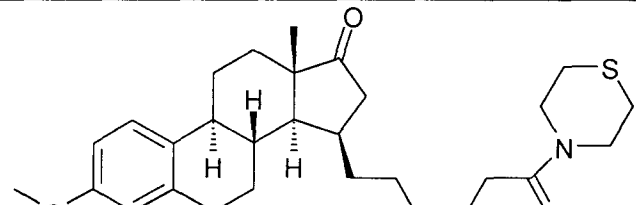
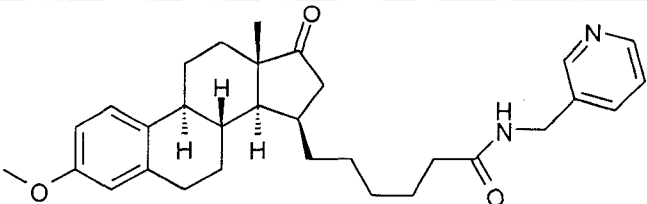
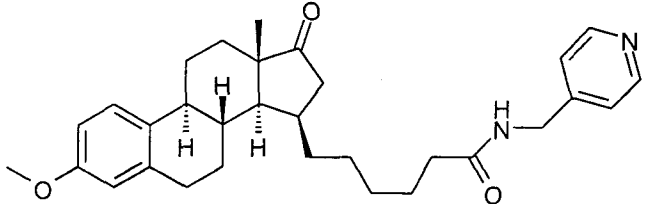
۳۶		۷۲.۹	۹۴.۳
۳۷		۴۷.۴	۸۷.۲
۳۸		۶۰.۰	۸۹.۰
۳۹		۴۱.۸	۸۲.۴
۴۰		۳۲.۳	۷۹.۴
۵۸		۲۰.۰	۶۰.۳
۱.۰		۳۳.۸	۸۱.۰

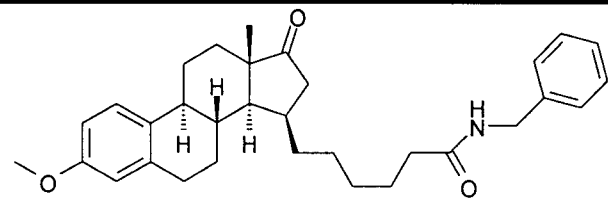
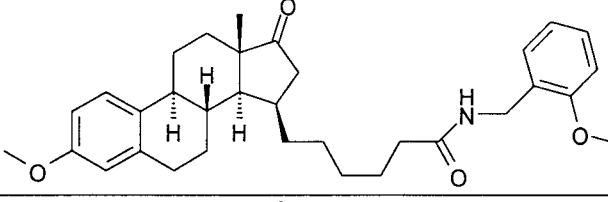
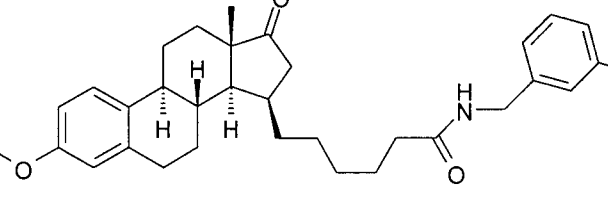
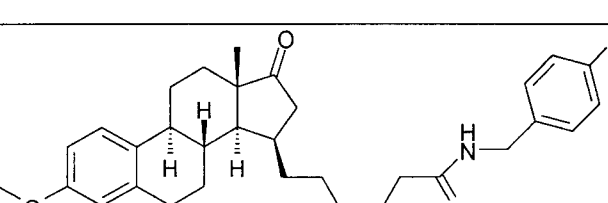
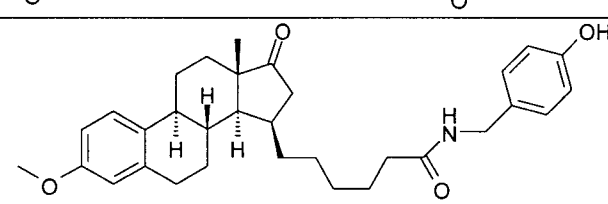
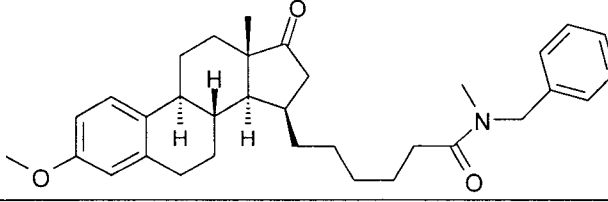
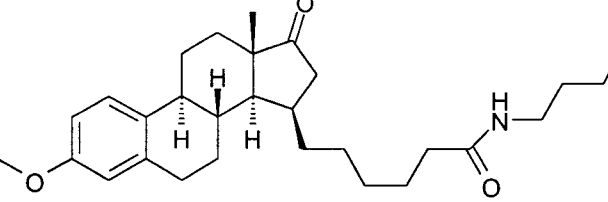
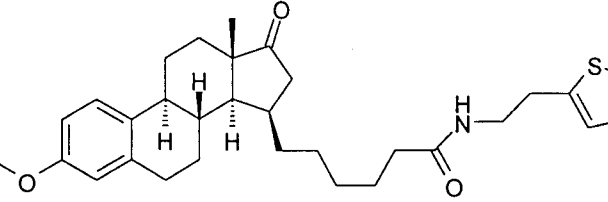
102		20.7	81.8
310		77.9	91.7
311		88.9	90.8
313		72.7	93.0
314		33.7	72.1
315		29.0	78.8

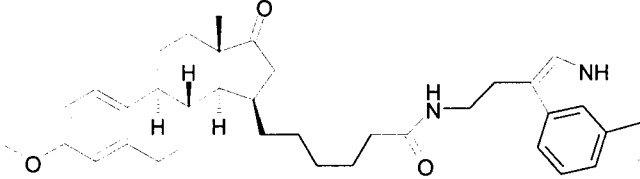
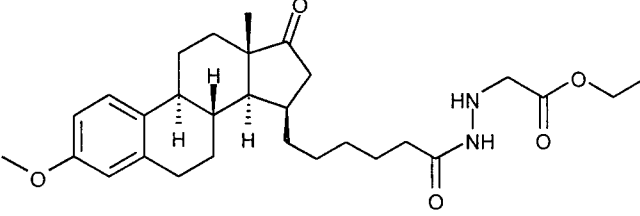
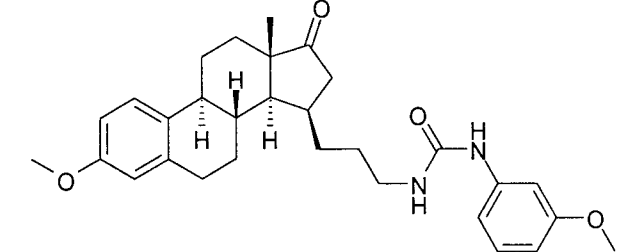
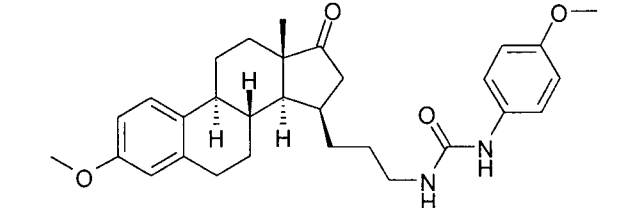
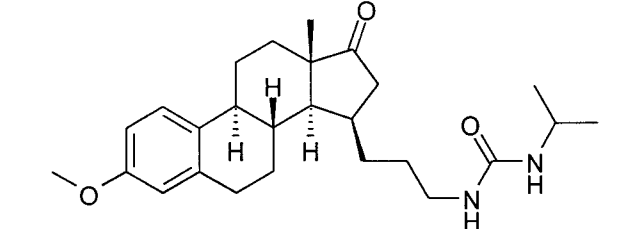
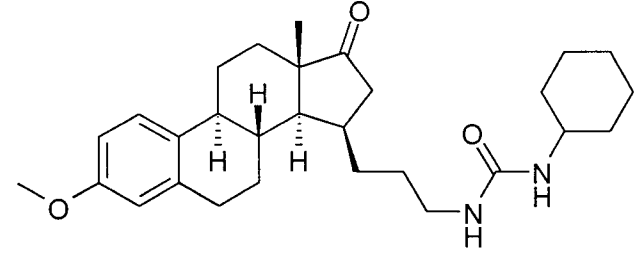
۳۱۶		۲۰.۳	۷۴.۰
۳۲۲		۴۰.۷	۶۶.۳
۳۲۳		۲۸.۰	۷۲.۷
۳۲۴		۰۷.۹	۹۱.۰
۳۲۷		۲۸.۷	۷۷.۰
۳۲۹		۷۸.۹	۹۶.۲

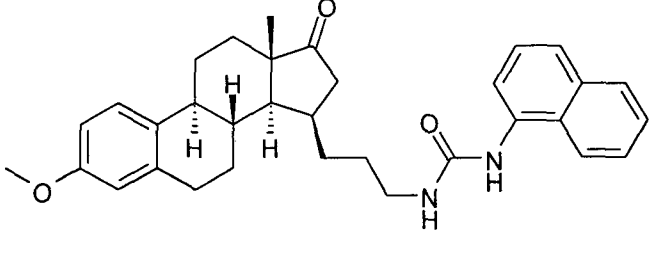
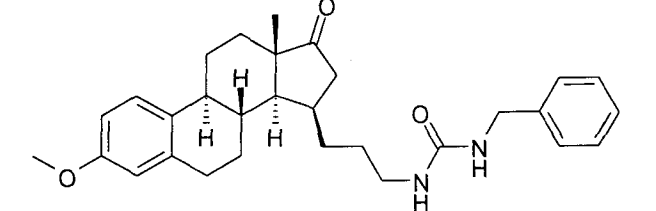
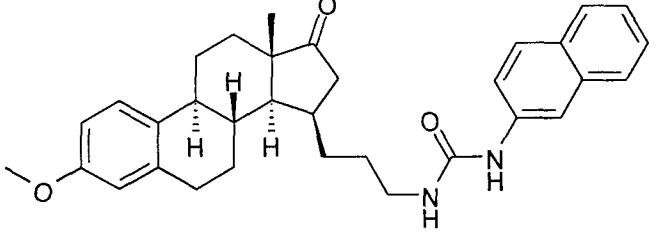
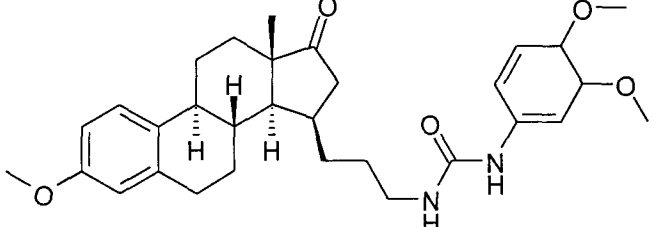
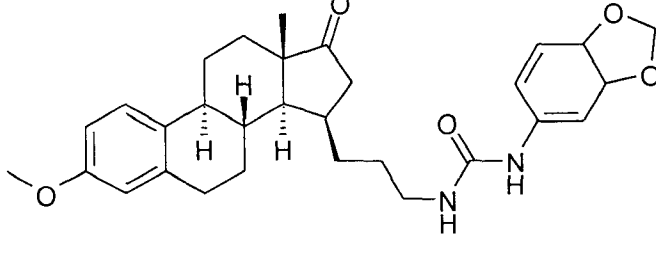
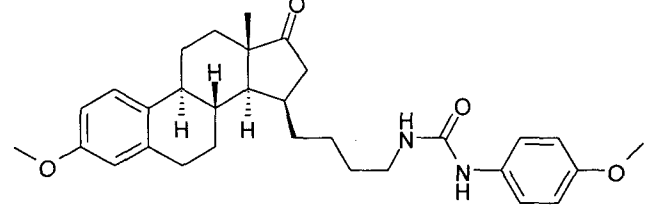
<p>230.</p>		<p>20.2</p>	<p>70.9</p>
<p>231</p>		<p>27.0</p>	<p>88.0</p>
<p>232</p>		<p>22.2</p>	<p>80.2</p>
<p>233</p>		<p>27.9</p>	<p>91.0</p>
<p>235</p>		<p>09.0</p>	<p>90.0</p>
<p>238</p>		<p>28.7</p>	<p>82.7</p>
<p>239</p>		<p>20.9</p>	<p>82.9</p>
<p>240</p>		<p>01.2</p>	<p>91.9</p>

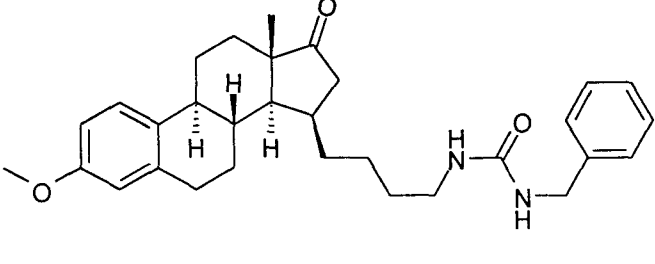
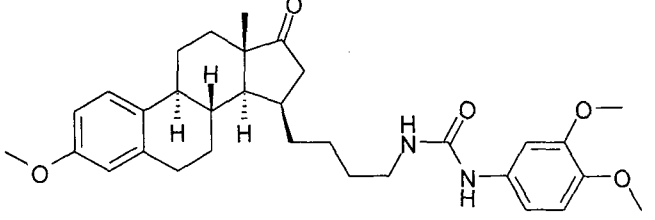
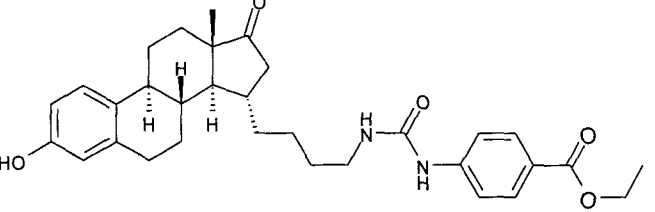
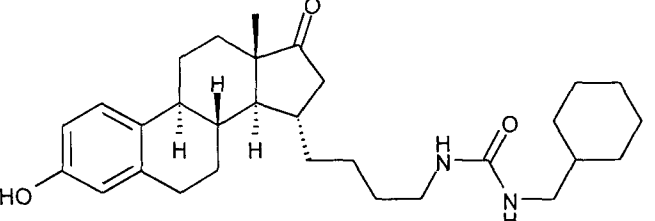
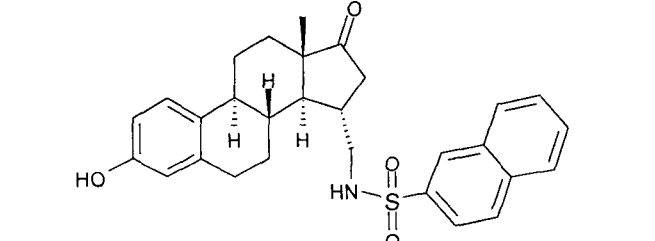
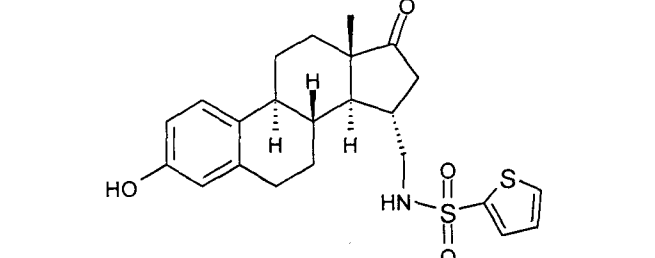
۳۴۱		۳۸.۱	۸۸.۰
۳۴۲		۴۰.۴	۸۹.۲
۳۴۳		۴۷.۱	۸۶.۰
۳۴۴		۳۹.۸	۸۸.۹
۳۴۵		۳۳.۰	۸۵.۶
۳۴۶		۵۸.۲	۹۱.۷
۳۴۷		۳۸.۰	۷۷.۲
۳۴۸		۳۰.۵	۸۲.۴

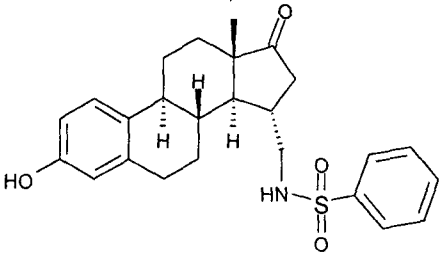
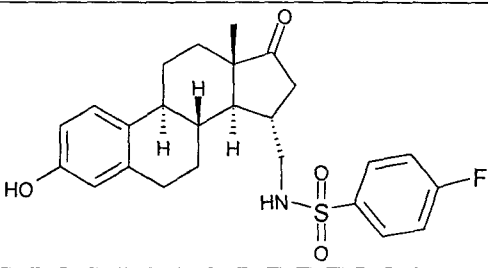
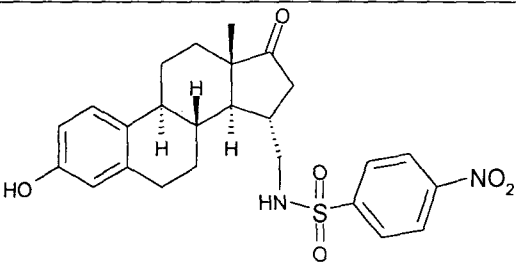
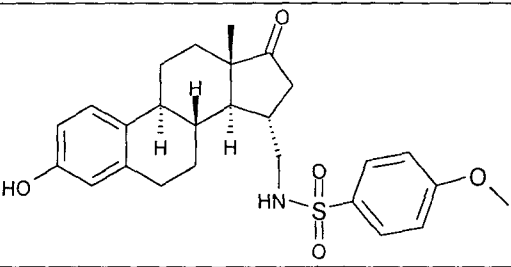
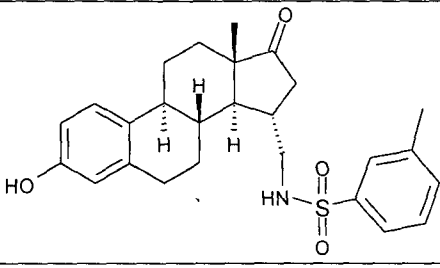
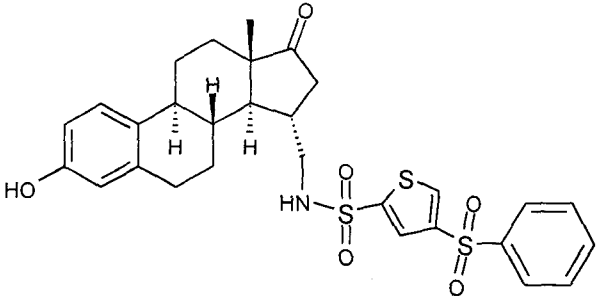
349		21.7	70.2
350		27.7	80.7
352		27.2	89.0
353		28.7	80.2
355		22.2	80.1
356		27.9	82.9
357		21.1	80.2

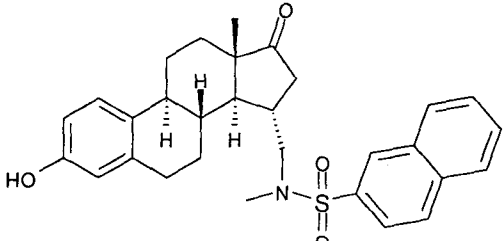
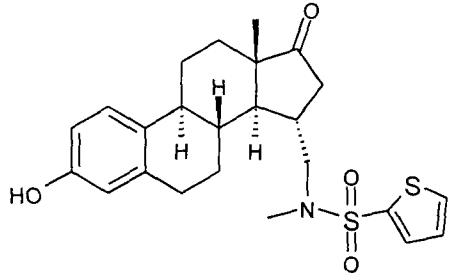
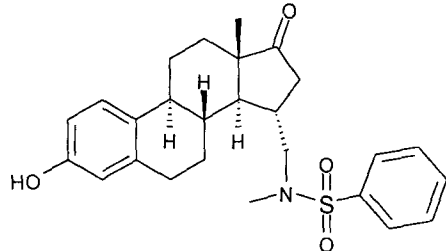
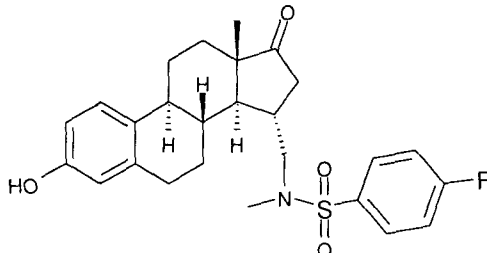
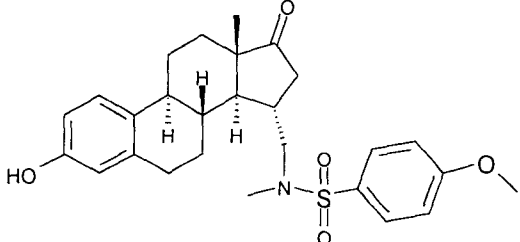
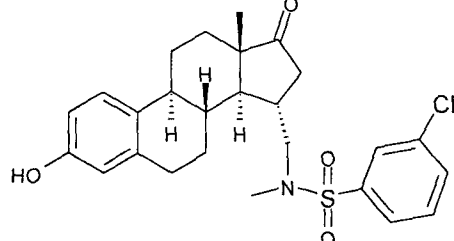
359		40.0	88.3
360		41.0	80.6
361		30.8	82.2
362		30.1	70.1
363		7.1	92.3
364		48.7	90.8
365		33.7	87.4
366		07.3	92.4

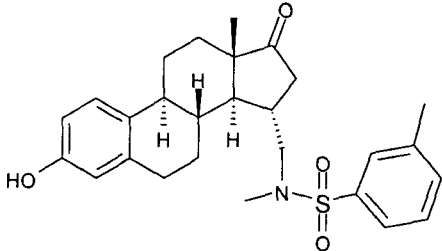
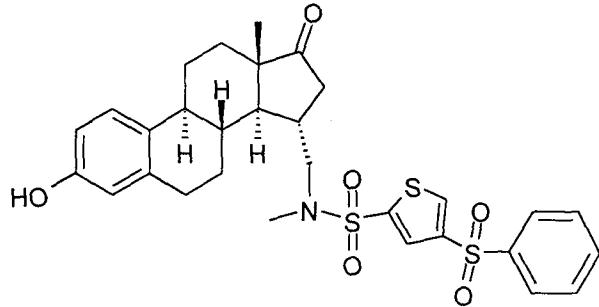
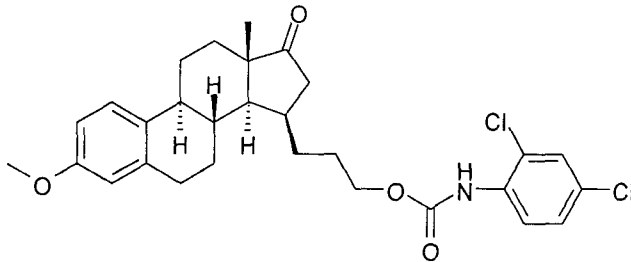
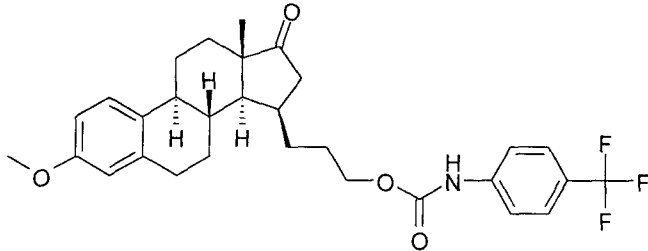
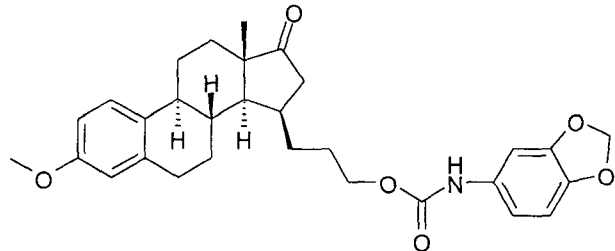
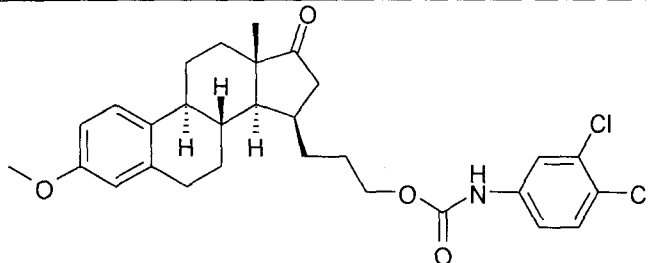
<p>367</p>		<p>51.0</p>	<p>73.0</p>
<p>313</p>		<p>44.9</p>	<p>49.9</p>
<p>333</p>		<p>39.8</p>	<p>131</p>
<p>336</p>		<p>72.4</p>	<p>94.2</p>
<p>339</p>		<p>27.0</p>	<p>82.7</p>
<p>30.</p>		<p>34.0</p>	<p>80.7</p>

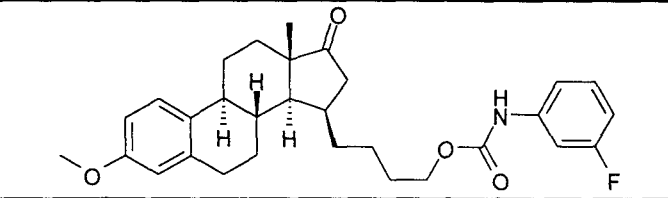
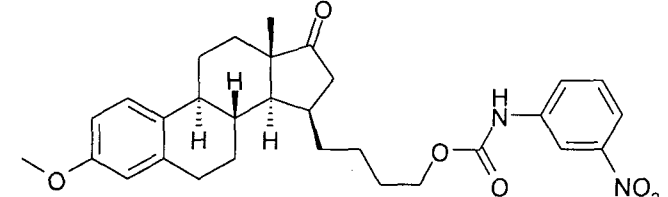
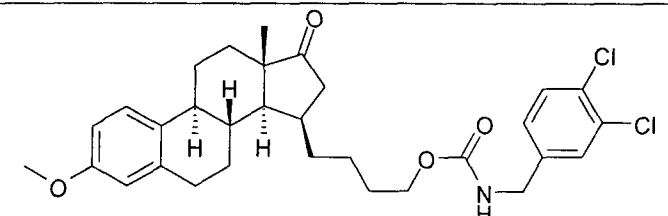
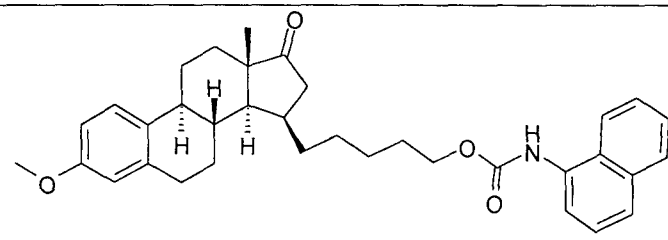
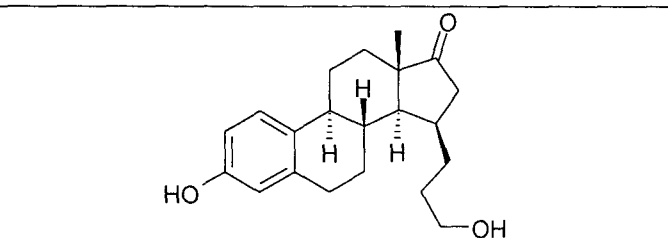
<p>461</p>		<p>32.3</p>	<p>74.6</p>
<p>462</p>		<p>38.7</p>	<p>82.9</p>
<p>463</p>		<p>50.1</p>	<p>77.2</p>
<p>464</p>		<p>79.0</p>	<p>87.3</p>
<p>465</p>		<p>51.0</p>	<p>83.6</p>
<p>466</p>		<p>28.7</p>	<p>77.0</p>

<p>۴۷۷</p>		<p>۳۱.۷</p>	<p>۷۹.۰</p>
<p>۴۸۸</p>		<p>۶.۳</p>	<p>۹۱.۶</p>
<p>۴۹۰</p>		<p>۰۱.۲</p>	<p>۷۷.۳</p>
<p>۴۹۱</p>		<p>۰۶.۹</p>	<p>۸۳.۰</p>
<p>۶۶۱</p>		<p>۴۰.۱</p>	<p>۸۲.۰</p>
<p>۶۶۲</p>		<p>۷۶.۹</p>	<p>۹۴.۸</p>

774		70.0	92.7
770		04.7	91.2
777		20.2	72.2
778		02.2	88.2
777		27.9	82.7
779		27.0	72.7

781		39.7	87.1
782		49.2	91.8
784		31.3	87.9
785		37.0	80.7
788		47.4	91.3
793		20.8	80.1

794		24.7	87.2
796		20.7	81.0
798		27.1	02.9
799		29.9	02.0
79A		48.7	90.7
799		29.8	07.2

٧٥١		٢٧.٧	٦٧.٧
٧٥٤		٢٩.٣	٦٥.١
٧٥٧		٢٢.٥	٥٠.٣
٧٦٠		٢٩.٢	٧٢.٧
٨٢٣		٧٦.١	٩٧.٠

٢- الاختبار الأحيائي لربط مستقبلية الإستروجين

الألفة للربط للمركبات وفقا للاختراع الحالي لمستقبلية إستروجين ألفا و مستقبلية إستروجين بيتا يمكن أن تحدد وفقا للاختبارات الأحيائية للربط ER في المختبر الموصوفة عن طريق كوفمان و زملاؤه (كوفمان ب و زملاؤه (١٩٩١) ، J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. ، ٣٨ : ١٣٥)

. تبادليا ، يمكن إجراء الاختبار الأحيائي لربط مستقبلية إستروجين وفقا لطلب البراءة الدولية ربي سي تي / يو إي / ١٧٧٩٩ (المنشورة كبراءة دولية .. / ٠٧٩٩٦) .

٣ . الاختبارات الأحيائية للتنشيط الانتقالي لمستقبلية إستروجين

المركبات وفقا للاختراع الحالي تبين ألفة ارتباط تجاه مستقبلية الإستروجين يمكن أن تختبر إضافيا فيما يختص بقدرتها الإستروجينية المفردة أو المضادة -لمولدة الإستروجين (مضادة الارتباط أو مضادات الارتباط إلى ER ألفا أو ER بيتا) . يمكن إجراء الفعالية المضادة لمستقبلية الإستروجين وفقا للاختبار الأحيائي في المختبر باستعمال نظام مستقبل والذي وصف على سبيل المثال ضمن طلب البراءة الأمريكية رقم ١٠ / ٢٨٩٠٧٩ (المنشورة كـ ٢٠٠٣ / ٠١٧٠٢٩٢) .

لاختبار فعالية مستقبلية الإستروجين ، تتم خلايا Hela في ألواح معايرة دقيقة بها ٢٤ فتحة ومن ثم co-transfected بواسطة ٢ بلازميدة باستعمال الليبوفكتامين lipofectamine . البلازميدة الأولى تشتمل على DNA يحمل شفرة نظام مستقبلية إستروجين بشرية مشتمل على :- جين لوسيفيراز مدون (LUC) الذي يتم نسخه عبر ضبط بعناصر منتظمة عكس اتجاه التيار مشتملة على ٤ نسخ من عنصر استجابة vitellogenin estrogen (ERE) الذي يعالج كلونيا في معزز فيروس ورم سرطاني فأري (MMTV) (الاسم التام للنظام المدون يكون "MMTV-ERE-LUC" . الخلايا تعرض للمركبات وفقا للاختراع في وسط RPMI ١٦٤٠ ، متمم بواسطة ١٠% مصل جنيني معالج بفحم نباتي ، ٢ مللي مول ل-جلوتامين ، ٠,١ مللي مول أحماض أمينية غير أساسية ، و ١ مللي مول صوديوم بيروفات لمدة ٤٢-٤٨ ساعة

عند ٣٧ درجة مئوية في ٥% محضن ثاني أكسيد الكربون . بتلاق ، فإن الخلايا تعرض للإستراديول (١ نانومول) توظف كنسخ مضاعفة موجبة الضبط وتعرض الفتحات للمذيب الذي فيه أذيبت مركبات الاختراع الحالي (أي ، الإيثانول أو الميثانول) وتستخدم كضوابط سلبية . بعد ٤٢-٤٨ ساعة من فترة التحضين ، تشطف الخلايا بمحلول فوسفاتي موازن

ملحي (PBS) ، يضاف مادة تحل الموازن (بروميغا كوربوريشن) ، و تجمع منحللات الخلية لقياس فعالية اللوسفيراز بمقياس للاضياء . الفعالية المولدة للاستروجين من مركبات الاختراع الحالي تنتج كزيادة مضاعفة في الفعالية للوسفيراز بالمقارنة مع ما يلاحظ في خلايا الضبط السالب .

تبادلياً، فإن التقدير لفعالية نسح مستقبلية الاستروجين (الاختبار الأحيائي لمولدة الاستروجين أو الاختبار الأحيائي لمضادة فسيولوجية) يمكن أن تجرى وفقاً لطلب البراءة الدولية بي سي تي / يو إس / ١٧٧٩٩ (المنشورة كبراءة ٠٠ / -٧٩٩٦) .

الدراسات المذكورة

- Adamski J & Jakob FJ (٢٠٠١) "A guide to 17β -hydroxysteroid dehydrogenases", Molecular and Cellular Endocrinology, ١٧١:١-٤
- Koffmann B et al. (١٩٩١) J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. ٣٨:١٣٥
- Labaree DC et al. (٢٠٠٣) "Synthesis and Evaluation of B-, C- and D-ring substituted estradiol carboxylic acid esters as locally active estrogens" J. Med. Chem. ٤٦:١٨٨٦-١٩٠٤
- Labrie F et al. (٢٠٠٠) "Role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues" Trends Endocrinol Metab., ١١:٤٢١-٧

- Labrie F et al. (۱۹۹۷) "The key role of 17β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology." *Steroids*, ۶۲:۱۴۸-۵۸
- Nambara T et al. (۱۹۷۶) "Synthesis of Estetrol Monoglucuronides" *Steroids* ۲۷:۱۱۱-۱۲۲
- Pelletier JD & Poirier D (۱۹۹۶) "Synthesis and evaluation of estradiol derivatives with 17α -(bromoalkylamide), 17α -(bromoalkyl) or 17α -(bromoalkynyl) side chain as inhibitors of 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 without estrogenic activity" *Bioorg Med Chem*, ۴(۱۰):۱۶۱۷-۱۶۲۸.
- Poirier D (۲۰۰۳) "Inhibitors of 17β -hydroxysteroid dehydrogenases" *Curr Med Chem*. ۱۰:۴۵۳-۷۷
- Poirier D et al. (۱۹۹۸) "A 17β -(Thiaheptanamide) Derivative of Estradiol as inhibitor of 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1", *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, ۶۴:۸۳-۹۰.
- Poirier D et al. (۱۹۹۶) "D-Ring alkylamine derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" *Bioorg Med Chem Lett* ۶(۲۱):۲۵۳۷-۲۵۴۲.
- Poirier D et al. (۱۹۹۱) "Synthesis of 17β -estradiol derivatives with N-Butyl, N-methyl alkylamide side chain at position ۱۵." *Tetrahedron*, ۴۷(۳۷):۷۷۵۱-۷۷۶۶
- Sam KM et al. (۱۹۹۸) "C₁₆ and C₁₇ Derivatives of Estradiol as Inhibitors of 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: Chemical Synthesis and Structure-Activity Relationships", *Drug Design and Discovery*, ۱۵:۱۵۷-۱۸۰.
- Tamaya et al. (۱۹۸۵) "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." *Acta Obstet Gynecol Scand.*, ۶۴:۳۰۷-۹

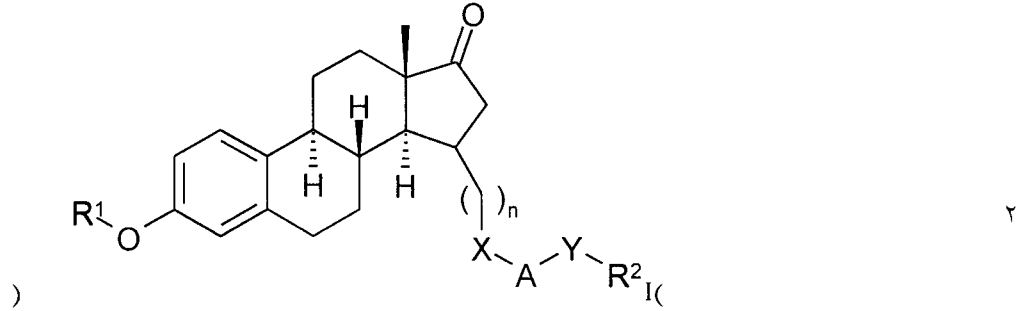
- Tremblay MR & Poirier D (١٩٩٨) "Overview of a Rational Approach to Design Type I 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitors Without Estrogenic Activity: Chemical Synthesis and Biological Evaluation", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., ٦٦:١٧٩-١٩١
- WO ٠٣/٠١٧٩٧٣ - A METHOD OF TREATING BENIGN GYNAECOLOGICAL DISORDERS AND A DRUG DELIVERY VEHICLE FOR USE IN SUCH A METHOD
- WO ٢٠٠٤/٠٨٠٢٧١ - METHOD FOR PROGNOSTICATING THE PROGRESS OF BREAST CANCER AND COMPOUNDS USEFUL FOR PREVENTION OR TREATMENT THEREOF
- WO ٢٠٠٤/٠٨٠٣٤٥ - ١٥-SUBSTITUTED ESTRADIOL CARBOXYLIC ACID ESTERS AS LOCALLY ACTIVE ESTROGENS
- WO ٢٠٠٤/٠٨٠٤٥٧ - Compound

عناصر الحماية

١-مركب وفقا للصيغة العامة I

عناصر الحماية

١-مركب وفقا للصيغة العامة I



٣ أو ملح مشتق منه مقبول صيدليا ، حيث

٤ -١ X تمثل

٥ -أ- رابطة ،

٦ -ب- NR٣- ،

٧ -٢ A تمثل

٨ -أ- CO أو

٩ -ب- بشرط أن X تمثل -NR٣ ، A تمثل -SO٢- ؛

١٠ Y تمثل

١١ -أ- -NR٤- ،

١٢ -ب- أكسيجين بشرط أن X تمثل رابطة أو -NR٣- ،

١٣ -ج- رابطة ،

١٤ -د- -NH-SO٢- ، بشرط أن X تمثل -NR٣- و A تمثل -CO- ،

١٥ -هـ- -NH-SO٢-NR٤- ، بشرط أن X تمثل أكسيجين ، أو

١٦ -و- -NH-NR٤- ، بشرط أن X تمثل رابطة ؛

١٧ أو

- ١٨ ٢ - X-A-Y- سويًا تمثل -O- ؛
- ١٩ وحيث أن
- ٢٠ R١ و R٢ على حدة تختار من :-
- ٢١ ١- هيدروجين ،
- ٢٢ ٢- الكيل (١-٦ ذرة كربون) ، الذي يستبدل اختياريًا بهالوجين ، نيتريل ، -OR٦ ، -
- ٢٣ SR٦ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل المذكورة يصل لثلاث بدائل محل الهالوجين
- ٢٤ ، و حتى إثنين لأي توافق من الهالوجين المذكور ، نيتريل ، -OR٦ أو -SR٦ ،
- ٢٥ أجزاء -COOR٦ ،
- ٢٦ ٣- فينيل ، والذي يستبدل اختياريًا بواسطة هالوجين ، نيتريل ، -OR٦ ، -SR٦ ، R٦
- ٢٧ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل المذكورة يصل إلى برهالو محل الهالوجين ، و
- ٢٨ حتى إثنين لأي توافق من الهالوجين المذكور ، نيتريل ، -OR٦ ، -SR٦ ، R٦ أو
- ٢٩ أجزاء -COOR٦ ،
- ٣٠ ٤- ألكيل (١-٤ ذرة كربون)-فينيل ، والتي فيها جزء الألكيل يستبدل اختياريًا بحتى
- ٣١ ثلاث هالوجينات ، و جزء الفينيل يستبدل اختياريًا بهالوجين، نيتريل ، ، -OR٦ ، -
- ٣٢ SR٦ أو -COOR٦ ، العدد من البدائل المذكورة يصل لثلاث بدائل محل الهالوجين
- ٣٣ ، و حتى إثنين لأي توافق من الهالوجين المذكور ، نيتريل ، -OR٦ أو -SR٦ ،
- ٣٤ أجزاء -COOR٦ ،
- ٣٥ R٢ و R٤ تختار على حدة من :-
- ٣٦ ١- هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل أكسجين أو
- ٣٧ رابطة ، ومن ثم فإن R٢ تمثل هيدروجين ؛
- ٣٨ ٢- ألكيل مستبدل اختياريًا ؛
- ٣٨ ٣- أسيل مستبدل اختياريًا ، بشرط أن Y تمثل -NH-NR٤- ،
- ٤٠ ٤- أريل مستبدل اختياريًا ،

- ٣٦ -٥ أريل مخلط مستبدل اختياريًا ، و
- ٣٧ -٦ ألكيل مخلط حلقي مستبدل اختياريًا ،
- ٣٨ أو ، بشرط أن
- ٣٩ Y تمثل NR^4- ، $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR^4-$ ،
- ٤٠ R٢ و R٤ تشكل سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R٢ و R٤ تتصلان ، حلقة مخلطة
- ٤١ التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة جزئيا ،
- ٤٢ أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات اضافية مخلطة مختارة من النيتروجين ،
- ٤٣ الأكسجين ، أو السلفور ، عدد ذرات النيتروجين الاضافية تصبح صفر ، ١ ، ٢ أو ٣ و عدد
- ٤٤ ذرات الأكسجين والسلفور كل يمثل صفر ، ١ أو ٢ ، و حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من
- ٤٥ نظام حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا ؛
- ٤٦ R٦ يمثل هيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛ و
- ٤٧ n تمثل صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ ، حيث ، عندما X تمثل NR^3- أو أكسجين ،
- ٤٨ ومن ثم فإنها لا تساوي صفر .
- ١ -٢ مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن
- ٢ R٢ و R٤ تختار على حدة من :-
- ٣ ١-هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل أكسجين أو
- ٤ رابطة ، ومن ثم فإن R٢ لا تمثل هيدروجين ؛
- ٥ ٢-ألكيل (١-١٢ ذرة كربون) ، مستبدل اختياريًا بحتى ٥ بدائل مختارة على حدة من
- ٦ المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ثيول ، نيتريل ، ألكوكسي ،
- ٧ أريلوكسي ، أريل الكيلوكسي ، أمينو ، أميدو ، ثيوألكيل ، أربلثيو ، أريل ألكيل ثيو ،
- ٨ سلفمامويل ، سلفوناميد ، أسيل ، كربوكسيل ، أسيل أمينو ،
- ٩ أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من

halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy,	١٠
carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	١١
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl	١٢
أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللتان تتصلان بذرات الكربون	١٣
المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨	١٤
عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ،	١٥
أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات	١٦
الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛	١٧
أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	١٨
المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،	١٩
(C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-	٢٠
(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	٢١
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl and aryl	٢٢
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٢٣
المجموعة المكونة من (C ₁ - hydroxyl, halogen, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٢٤
C ₆)alkyl and halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy و	٢٥
ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل	٢٦
مختارة على حدة من المجموعة المكونة من	٢٧
oxo, (C ₁ -C _٨)-alkyl, aryl, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -	٢٨
C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	٢٩
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,	٣٠
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٣١
المجموعة المكونة من	٣٢

hydroxyl, halogen, (C ₁ -C ₆)-alkyl, (C ₁ -C ₆)-alkoxy, halogenated (C ₁ -C ₆)-alkyl, and	٣٣
halogenated (C ₁ -C ₆)-alkoxy);	٣٤
٣-أسيل - (C=O)-R ، حيث أن R تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ،	١
أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط ألكيل (١-٤ ذرة كربون)	٢
؛	٣
حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر الأريل بحتى	٤
٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي	٥
(١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛	٦
ث - أريل	٧
حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من	٨
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٩
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,	١٠
arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,	١١
amido, acyl, acylamino and heteroaryl	١٢
أو	١٣
حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان برات كربون متجاورة وتتحد	١٤
في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوي	١٥
اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسيجين أو سلفور ، عدد	١٦
ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسيجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛	١٧
هـ - أريل مخلط	١٨
حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	١٩
المجموعة المكونة من	٢٠

	٢١
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٢٢
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,	٢٣
aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio,	٢٤
amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C ₆)-alkyl and aryl	٢٥
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٢٦
المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل	٢٧
(١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و الكوكسي (١-٦ ذرة كربون)	٢٨
مهلجن ؛ أو	٢٩
و - ألكيل مخلط حلقي ،	٣٠
حيث أن الألكيل الحلقي المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٣١
المجموعة المكونة من	٣٢
oxo, (C ₁ -C ₆)-alkyl, aryl, aryl-(C ₁ -C ₆)-alkyl, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl,	٣٣
thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio,	٣٤
arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,	٣٥
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة	٣٦
المكونة من	٣٧
of hydroxyl, halogen, (C ₁ -C ₆)-alkyl, (C ₁ -C ₆)-alkoxy, halogenated (C ₁ -C ₆)-alkyl, and halogenated (C ₁ -	٣٨
C ₆)-alkoxy;	٣٩
أو حيث ، بشرط أن	٤٠
Y تمثل -NR ⁴ -, -NH-NR ⁴ - or -NH-SO ₂ -NR ⁴ -،	٤١
R ² و R ⁴ تشكل سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R ² و R ⁴ تتصلان ، حلقة مخلطة	٤٢
التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة جزئيا ،	٤٣
أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات إضافية مخلطة مختارة من النيتروجين ،	

- ٤٤ الأكسجين ، أو السلفور ، عدد ذرات النيتروجين الاضافية تصبح صفر ، ١ ، ٢ أو ٣ و عدد
- ٤٥ ذرات الأكسجين والسلفور كل يمثل صفر - ٢ ، و حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من نظام
- ٤٦ حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا بواسطة
- ٤٧ ١- حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ٤٨ (C₁-C₈)-alkyl, halogen, hydroxyl, carboxyl, thiol, nitrile, (C₁-C₆)-alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl,
- ٤٩ aryloxy, arylalkyloxy, amino, amido, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sulfamoyl, sulfonamide, aryl,
- ٥٠ aryl-(C₁-C_٤)-alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl
- ٥١ حيث مجموعة الألكيل (١-٨ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا بثلاث بدائل مختارة على حدة من
- ٥٢ المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أو الكوكسي
- ٥٣ (١-٤ ذرة كربون) مهلجنة ،
- ٥٤ وبذلك فإن سلسلة الألكيل تستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ٥٥ أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من
- ٥٦ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy,
- ٥٧ carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ٥٨ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl
- ٥٩ أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللذان تتصلان بذرات الكربون
- ٦٠ المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨
- ٦١ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ،
- ٦٢ أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات
- ٦٣ الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛
- ٦٤ أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،

- ١٠٤ (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-
- ١٠٥ (C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ١٠٦ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₄)-alkyl and aryl
- ١٠٧ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١٠٨ المجموعة المكونة من (C₁- hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
- ١٠٩ C₆)alkyl and halogenated (C₁-C₆)alkoxy و
- ١١٠ ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل
- ١١١ مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ١١٢ oxo, (C₁-C₈)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-
- ١١٣ C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ١١٤ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,
- ١١٥ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١١٦ المجموعة المكونة من
- ١١٧ hydroxyl, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, halogenated (C₁-C₄)-alkyl, and
- ١١٨ halogenated (C₁-C₄)-alkoxy);
- ١١٩ ٤-أسيل -(C=O)-R ، حيث أن R تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ،
- ١٢٠ أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط ألكيل (١-٤ ذرة كربون)
- ١٢١ ؛
- ١٢٢ حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر الأريل بحتى
- ١٢٣ ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي
- ١٢٤ (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛
- ١٢٥ وحيث أن n تمثل
- ١٢٦ (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ ، بشرط أن X تمثل -NR₃- أو أكسجين أو

ب) صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ أو ٥ ، بشرط أن X تمثل رابطة .

- ١
- ٢ -٣ مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢ ، حيث أن
- ٣ R^٢ و R^٤ تختار على حدة من :-
- ٤ أ-هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل أكسجين أو
- ٥ رابطة ، ومن ثم فإن R^٢ لا تمثل هيدروجين ؛
- ٦ ب-ألكيل (١٢-١ ذرة كربون) ، مستبدل اختياريًا بحتى ٥ بدائل مختارة على حدة من
- ٧ المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ثيول ، نيتريل ، ألكوكسي ، أريلوكسي ،
- ٨ أريل الكيلوكسي ، أمينو ، أميدو ، ثيوألكيل ، أريثيو ، أريل ألكيل ثيو ، سلفمامويل ،
- ٩ سلفوناميد ، أسيل ، كربوكسيل ، أسيل أمينو ،
- ١٠ أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من
- ١١ halogen, hydroxyl, (C_١-C_٦)alkoxy, (C_١-C_٦)alkyl, halogenated (C_١-C_٦)alkyl, halogenated (C_١-C_٦)alkoxy,
- ١٢ carboxyl-(C_١-C_٦)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C_١-
- ١٣ C_٦)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl
- ١٤ أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللتان تتصلان بذرات الكربون
- ١٥ المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨
- ١٦ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ،
- ١٧ أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات
- ١٨ الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛
- ١٩ أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،

- ٢٠ (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-
- ٢١ (C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ٢٢ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₄)-alkyl and aryl
- ٢٣ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ٢٤ المجموعة المكونة من (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy
- ٢٥ و C₆)alkyl and halogenated (C₁-C₆)alkoxy
- ٢٦ ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل
- ٢٧ مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ٢٨ oxo, (C₁-C₈)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-
- ٢٩ C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ٣٠ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,
- ٣١ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ٣٢ المجموعة المكونة من
- ٣٣ hydroxyl, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, halogenated (C₁-C₄)-alkyl, and
- ٣٤ halogenated (C₁-C₄)-alkoxy);
- ٣٥ هـ- أسيل -R-C=O' ، حيث أن R تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ،
- ٣٦ أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط ألكيل (١-٤ ذرة كربون)
- ٣٧ ؛
- ٣٨ حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر الأريل بحتى
- ٣٩ ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي
- ٤٠ (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛
- ٤١ ث - أريل
- ٤٢ حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٤٣
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,	٤٤
arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,	٤٥
amido, acyl, acylamino and heteroaryl	٤٦
أو	٤٧
حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة	٤٨
وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ،	٤٩
محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور	٥٠
، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و عدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛	٥١
هـ - أريل مخلط	٥٢
حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٥٣
المجموعة المكونة من	٥٤
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٥٥
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,	٥٦
aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio,	٥٧
amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl and aryl	٥٨
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٥٩
المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل	٦٠
(١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و الكوكسي (١-٦ ذرة كربون)	٦١
مهلجن ؛ أو	٦٢
و - ألكيل مخلط حلقي ،	٦٣
حيث أن الألكيل الحلقي المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٦٤
المجموعة المكونة من	٦٥

- 66 oxo, (C₁-C₄)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl,
- 67 thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio,
- 68 arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,
- 69 وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة
- 70 المكونة من
- 71 of hydroxyl, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, halogenated (C₁-C₄)-alkyl, and halogenated (C₁-
- 72 C₄)-alkoxy;
- 73 أو حيث ، بشرط أن
- 74 Y تمثل NR^4- , $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR^4-$,
- 75 R² و R⁴ تشكل سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R² و R⁴ تتصلان ، حلقة مغلقة
- 76 التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة جزئيا ،
- 77 أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات إضافية مغلقة مختارة من النيتروجين ،
- 78 الأكسجين ، أو الكبريت ، عدد ذرات النيتروجين الإضافية تصبح صفر ، ١ ، ٢ أو ٣ و عدد
- 79 ذرات الأكسجين والكبريت كل يمثل صفر - ٢ ، و حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من نظام
- 80 حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا بواسطة
- 81 ٢- حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- 82 (C₁-C₈)-alkyl, halogen, hydroxyl, carboxyl, thiol, nitrile, (C₁-C₆)-alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl,
- 83 aryloxy, arylalkyloxy, amino, amido, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sulfamoyl, sulfonamide, aryl,
- 84 aryl-(C₁-C₄)-alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl
- 85 حيث مجموعة الألكيل (١-٨ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا بثلاث بدائل مختارة على حدة من
- 86 المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أو الكوكسي
- (١-٤ ذرة كربون) مهجنة ،
- وبذلك فإن سلسلة الألكيل تستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من

أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من	٩٠
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy,	٩١
carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	٩٢
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl	٩٣
أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللتيان تتصلان بذرات الكربون	٩٤
المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨	٩٥
عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ،	٩٦
أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات	٩٧
الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛	٩٨
أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٩٩
المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،	١٠٠
(C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-	١٠١
(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	١٠٢
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl and aryl	١٠٣
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	١٠٤
المجموعة المكونة من (C ₁ - hydroxyl, halogen, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	١٠٥
C ₆)alkyl and halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy و	١٠٦
ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل	١٠٧
مختارة على حدة من المجموعة المكونة من	١٠٨
oxo, (C ₁ -C _٨)-alkyl, aryl, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -	١٠٩
C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	١١٠
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,	١١١
حيث أن	١١٢

- ١١٣ R٧ تمثل ألكيل (٦-١ ذرة كربون) ، مستبدل اختياريًا حتى ٣ مجموعات
- ١١٤ هيدروكسي في سلسلة الألكيل أو ألكيل (٦-١ ذرة كربون) مهلجن ،
- ١١٥ R٨ تمثل هيدروجين ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) ، فينيل أو الكيل فينيل (١-٤ ذرة
- ١١٦ كربون) ، حيث أن شطر الفينيل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على
- ١١٧ حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٤ ذرة
- ١١٨ كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن و
- ١١٩ ألكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛
- ١٢٠ Ar١ تمثل فينيل أو نافثيل ، حيث يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة
- ١٢١ من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة
- ١٢٢ كربون) ، ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ كربون) مهلجن ، أو
- ١٢٣ ألكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛
- ١٢٤ أو حيث أن ، عبر الشروط حيث y تمثل NR^4- ، $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR^4-$
- ١٢٥ الحلقة أو النظام الحلقي المكون عن طريق R٢ و R٤ سويًا مع ذرة
- ١٢٦ النيتروجين ، حيث أن R٢ و R٤ تتصلان ، تختار من المجموعة المكونة من :-
- ١٢٧

- (C₁-C₈)-alkyl, oxo, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, -(C₁-C₆)alkyl-(C=O)-OR^Λ, nitrile, -(C=O)-OR^Λ, -O-Ar^Υ, -O-(C₁-C₆)alkyl-Ar^Υ, (C₁-C₆)alkylthio, alkylamino, alkylamido, aryl, aryl-(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl, ١٢٩
- حيث ١٣٠
- حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ١٣١
- halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl ١٣٢
- أو ١٣٣
- حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور ، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛ هـ - أريل مخلط ١٣٤
- حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ١٣٥
- halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₆)alkyl and aryl ١٣٦
- وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل ١٣٧
- ١٣٨
- ١٣٩
- ١٤٠
- ١٤١
- ١٤٢
- ١٤٣
- ١٤٤
- ١٤٥
- ١٤٦
- ١٤٧
- ١٤٨
- ١٤٩
- ١٥٠
- ١٥١

- ١٥٢
- ١٥٣ (٦-١ ذرة كربون) ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) مهلجن ، و الكوكسي (٦-١ ذرة كربون)
- ١٥٤ مهلجن ؛ أو
- ١٥٥ حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ١٥٦ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
- ١٥٧ C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,
- ١٥٨ arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,
- ١٥٩ amido, acyl, acylamino and heteroaryl
- أو
- ١٦٠
- ١٦١ حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة
- ١٦٢ وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ،
- ١٦٣ محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور
- ١٦٤ ، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛
- هـ - أريل مخلط
- ١٦٥
- ١٦٦ حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١٦٧ المجموعة المكونة من
- ١٦٨ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
- ١٦٩ C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,
- ١٧٠ aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio,
- ١٧١ amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C_٤)-alkyl and aryl
- ١٧٢ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١٧٣ المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) ، ألكيل
- ١٧٤ (٦-١ ذرة كربون) ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) مهلجن ، و الكوكسي (٦-١ ذرة كربون)
- مهلجن ؛ أو

حيث أن Ar_2 تمثل فينيل أو نافثيل ، حيث يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة	١٧٥
على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل ٠١-٤	١٧٦
ذرة كربون) ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، الكيل (١-٤ كربون) مهلجن ،	١٧٧
أو الكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛	١٧٨
R_9 تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ، فينيل أو الكيل فينيل (١-٤	١٧٩
كربون) ، وبذلك فإن الفينيل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة	١٨٠
من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٤ ذرة	١٨٠
كربون) ، ألكيل (١-٤ كربون) مهلجن ، و الكوكسي مهلجن (١-٤ كربون)	١٨٢
.	١٨٣
	١٨٤
٤- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٣ ، حيث أن	١٨٥
R_2 و R_4 تختار على حدة من :-	١٨٦
أ-هيدروجين ، حيث عندما X تمثل رابطة ، A تمثل CO و Y تمثل أكسجين أو	١٨٧
رابطة ، ومن ثم فإن R_2 لا تمثل هيدروجين ؛	١٨٨
ب-ألكيل (١-١٢ ذرة كربون) ،مستبدل اختياريًا حتى ٥ بدائل مختارة على حدة من	١٨٩
المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ثيول ، نيتريل ، ألكوكسي ، أريلوكسي ،	١٩٠
أريل الكيلوكسي ، أمينو ، أميدو ، ثيوألكيل ، أريثلثيو ، أريل ألكيل ثيو ، سلفمامويل ،	١٩١
سلفوناميد ، أسيل ، كربوكسيل ، أسيل أمينو ،	١٩٢
أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من	١٩٣
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy,	١٩٤
carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	١٩٥
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl	١٩٦
	١٩٧

- أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللذان تتصلان بذرات الكربون المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛ ١٩٨
- أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ، ١٩٩
- (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl- ٢٠٠
- (C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C₆)-alkyl and aryl ٢٠١
- وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ٢٠٢
- hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy و (C₁-C₆)alkyl and halogenated (C₁-C₆)alkoxy ٢٠٣
- ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ٢٠٤
- oxo, (C₁-C₈)-alkyl, aryl, aryl-(C₁-C₆)-alkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino, ٢٠٥
- وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من ٢٠٦
- hydroxyl, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, halogenated (C₁-C₆)-alkyl, and halogenated (C₁-C₆)-alkoxy); ٢٠٧
- ٢٠٨
- ٢٠٩
- ٢١٠
- ٢١١
- ٢١٢
- ٢١٣
- ٢١٤
- ٢١٥
- ٢١٦
- ٢١٧
- ٢١٨
- ٢١٩

٦- أسيل -(C=O)-R ، حيث أن R تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ،
أريل ، أو أريل (١-٤ ذرة كربون) ألكيل ، أو أريل مخلط ألكيل (١-٤ ذرة كربون)

؛

٢٤ حيث أن الأريل أو أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا في شطر الأريل بحيثى
٢٥ ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي
٢٦ (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن ؛

ث - أريل

٢٧
٢٨ حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
٢٩ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
٣٠ C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,
٣١ arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,
٣٢ amido, acyl, acylamino and heteroaryl

أو

٣٣
٣٤ حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة
٣٥ وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ،
٣٦ محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور
٣٧ ، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛

هـ - أريل مخلط

٣٨
٣٩ حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
٤٠ المجموعة المكونة من

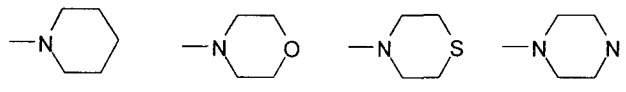
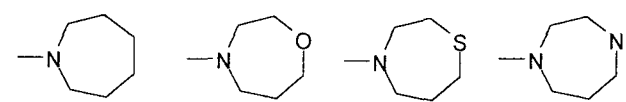
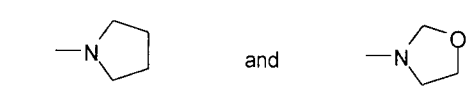
٤١ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
٤٢ C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,

٤٣

aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio,	٤٤
amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl and aryl	٤٥
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٤٦
المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل	٤٧
(١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون)	٤٨
مهلجن ؛ أو	٤٩
و - ألكيل مخلط حلقي ،	٥٠
حيث أن الألكيل الحلقي المخلط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٥١
المجموعة المكونة من	٥٢
oxo, (C ₁ -C _٤)-alkyl, aryl, aryl-(C ₁ -C _٤)-alkyl, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl,	٥٣
thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio,	٥٤
arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,	٥٥
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة	٥٦
المكونة من	٥٧
of hydroxyl, halogen, (C ₁ -C _٤)-alkyl, (C ₁ -C _٤)-alkoxy, halogenated (C ₁ -C _٤)-alkyl, and halogenated (C ₁ -	٥٨
C _٤)-alkoxy;	٥٩
أو حيث ، بشرط أن	٦٠
Y تمثل -NR ^٤ -, -NH-NR ^٤ - or -NH-SO _٢ -NR ^٤ -،	٦١
R ^٢ و R ^٤ تشكل سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R ^٢ و R ^٤ تتصلان ، حلقة مخلطة	٦٢
التدوير مكونة من ٤ ، ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ، والتي تعتبر مشبعة ، غير مشبعة جزئيا ،	٦٣
أو أروماتية ، والتي تستبدل اختياريًا حتى ٣ ذرات إضافية مخلطة مختارة من النيتروجين ،	٦٤
الأكسجين ، أو السلفور ، عدد ذرات النيتروجين الإضافية تصبح صفر ، ١ ، ٢ أو ٣ و عدد	

- ٦٥ ذرات الأكسجين والسلفور كل يمثل صفر - ٢ ، و حيث الحلقة تمثل اختياريًا جزء من نظام
- ٦٦ حلقي مكثف متعدد ، حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا بواسطة
- ٦٧ -٣ حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ٦٨ (C₁-C₈)-alkyl, halogen, hydroxyl, carboxyl, thiol, nitrile, (C₁-C₆)-alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl,
- ٦٩ aryloxy, arylalkyloxy, amino, amido, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sulfamoyl, sulfonamide, aryl,
- ٧٠ aryl-(C₁-C_٤)-alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl
- ٧١ حيث مجموعة الألكيل (١-٨ ذرة كربون) تستبدل اختياريًا بثلاث بدائل مختارة على حدة من
- ٧٢ المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، أو الكوكسي
- ٧٣ (١-٤ ذرة كربون) مهلجنة ،
- ٧٤ وبذلك فإن سلسلة الألكيل تستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ٧٥ أريل ، حيث الأريل يستبدل حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من مجموعة مكونة من
- ٧٦ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkoxy,
- ٧٧ carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-
- ٧٨ C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino and heteroaryl
- ٧٩ أو حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللذان تتصلان بذرات الكربون
- ٨٠ المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨
- ٨١ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخططة ، على سبيل المثال نيتروجين ،
- ٨٢ أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات
- ٨٣ الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ؛
- ٨٤ أريل مخطط ، حيث أن الأريل المخطط يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ٨٥ المجموعة المكونة من هالوجين ، هيدروكسيل ،

(C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-	٨٦
(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	٨٧
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C ₄)-alkyl and aryl	٨٨
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	٨٩
hydroxyl, halogen, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	٩٠
مجموعة المكونة من C ₁ و	٩١
(C ₁ -C ₆)alkoxy و C ₆)alkyl and halogenated (C ₁ -C ₆)alkoxy	٩٢
ألكيل مخلط حلقي ، حيث مجموعة الألكيل الحلقي المخلط تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل	٩٣
مختارة على حدة من المجموعة المكونة من	٩٤
oxo, (C ₁ -C ₈)-alkyl, aryl, aryl-(C ₁ -C ₄)-alkyl, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -	٩٥
C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -	٩٦
C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino, amido, acyl, and acylamino,	٩٧
حيث أن	٩٨
RV تمثل ألكيل (١-٦ ذرة كربون) ، مستبدل اختياريًا حتى ٣ مجموعات	٩٩
هيدروكسي في سلسلة الألكيل أو ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ،	١٠٠
R٨ تمثل هيدروجين ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) ، فينيل أو الكيل فينيلي (١-٤ ذرة	١٠١
كربون) ، حيث أن شطر الفينيل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على	١٠٢
حده من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٤ ذرة	١٠٣
كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) مهلجن و	١٠٤
الكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛	١٠٥
Ar١ تمثل فينيل أو نافتيل ، حيث يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة	١٠٦
من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل (١-٤ ذرة	١٠٧
كربون) ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٤ كربون) مهلجن ، أو	١٠٨
ألكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛	

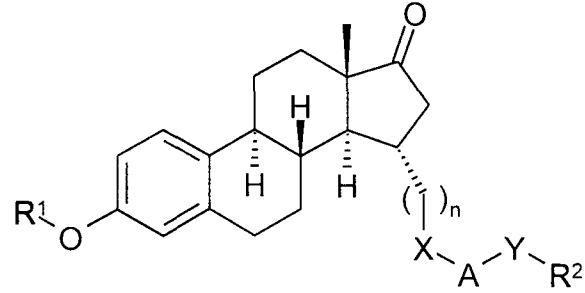
- ١٠٩ أو حيث أن ، عبر الشروط حيث y تمثل NR^4- ، $-NH-NR^4-$ or $-NH-SO_2-NR$
- ١١٠ الحلقة أو النظام الحلقي المكون عن طريق R^2 و R^4 سويا مع ذرة
- ١١١ النيتروجين ، حيث أن R^2 و R^4 تتصلان ، تختار من المجموعة المكونة من :-
- 
- 
- 
- ١١٢
- ١١٣ حيث أن الحلقة أو النظام الحلقي يستبدل اختياريًا بواسطة
- ١١٤ (C_1-C_8) -alkyl, oxo, hydroxyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyl-(C=O)-OR[^], nitrile, $-(C=O)-$
- ١١٥ OR[^], $-O-Ar^x$, $-O-(C_1-C_6)$ alkyl- Ar^x , (C_1-C_6) alkylthio, alkylamino, alkylamido,
- ١١٦ aryl, aryl- (C_1-C_6) alkyl, heteroaryl, and cycloheteroalkyl,
- ١١٧ حيث
- ١١٨ حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من
- ١١٩ halogen, hydroxyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl, halogenated (C_1-C_6) alkyl, halogenated $(C_1-$
- ١٢٠ $C_6)$ alkoxy, carboxyl- (C_1-C_6) alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,
- ١٢١ arylalkyloxy, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,
- ١٢٢ amido, acyl, acylamino and heteroaryl
- ١٢٣ أو
- ١٢٤ حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة
- ١٢٥ أو تتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ،
- ١٢٦ لمحتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور
- ١٢٧ ، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛

هـ - أريل مخلط	١٢٨
حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	١٢٩
المجموعة المكونة من	١٣٠
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	١٣١
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,	١٣٢
aryloxy, arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio,	١٣٣
amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C ₁ -C ₆)-alkyl and aryl	١٣٤
وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من	١٣٥
المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل	١٣٦
(١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون)	١٣٧
مهلجن ؛ أو	١٣٨
حيث الأريل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من المجموعة المكونة من	١٣٩
halogen, hydroxyl, (C ₁ -C ₆)alkoxy, (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -C ₆)alkyl, halogenated (C ₁ -	١٤٠
C ₆)alkoxy, carboxyl-(C ₁ -C ₆)alkyl, thiol, nitrile, nitro, sulfamoyl, sulfonamide, carboxyl, aryloxy,	١٤١
arylalkyloxy, (C ₁ -C ₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio, amino,	١٤٢
amido, acyl, acylamino and heteroaryl	١٤٣
أو	١٤٤
حيث أن الأريل يستبدل اختياريًا بمجموعتين اللتان تتصلان بذرات كربون متجاورة	١٤٥
وتتحد في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨ عناصر ،	١٤٦
محتوي اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة على سبيل المثال نيتروجين ، أكسجين أو سلفور	١٤٧
، عدد ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ وعدد ذرات الأكسجين والسلفور يمثل صفر-٢ ؛	١٤٨
هـ - أريل مخلط	١٤٩

- ١٥٠ حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١٥١ المجموعة المكونة من
- ١٥٢ halogen, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-C₆)alkyl, halogenated (C₁-
- ١٥٣ C₆)alkoxy, carboxyl-(C₁-C₆)alkyl, thiol, nitrile, sulfamoyl, sulfonamide, arylsulfoxy, carboxyl,
- ١٥٤ aryloxy, arylalkyloxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, arylalkylthio.
- ١٥٥ amino, amido, acyl, acylamino, aryl-(C₁-C_٤)-alkyl and aryl
- ١٥٦ وبذلك فإن كل مجموعة أريل تستبدل اختياريًا بحتى ٣ بدائل مختارة على حدة من
- ١٥٧ المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل
- ١٥٨ (١-٦ ذرة كربون) ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) مهلجن ، و الكوكسي (١-٦ ذرة كربون)
- ١٥٩ مهلجن ؛ أو
- ١٦٠ حيث أن Ar₂ تمثل فينيل أو نافثيل ، حيث يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة
- ١٦١ على حدة من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكيل ٠١-٤
- ١٦٢ ذرة كربون) ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ، الكيل (١-٤ كربون) مهلجن ،
- ١٦٣ أو ألكوكسي (١-٤ كربون) مهلجن ؛
- ١٦٤ R₉ تمثل هيدروجين ، الكيل (١-٤ ذرة كربون) ، فينيل أو الكيل فينيل (١-٤
- ١٦٥ كربون) ، وبذلك فإن الفينيل يستبدل اختياريًا حتى ٣ بدائل مختارة على حدة
- ١٦٦ من المجموعة المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، ألكوكسي (١-٤ ذرة
- ١٦٧ كربون) ، ألكيل (١-٤ كربون) مهلجن ، و الكوكسي مهلجن (١-٤ كربون)
- ١٦٨ أو حيث أن الألكيل يستبدل اختياريًا بمجموعتين واللذان تتصلان بذرات الكربون
- ١٦٩ المتجاورة و تدمج في نظام حلقي مشبع أو غير مشبع جزئيًا مكون من ٥ ، ٦ ، ٧ أو ٨
- ١٧٠ عناصر ، محتوية اختياريًا حتى ٣ ذرات مخلطة ، على سبيل المثال نيتروجين ،

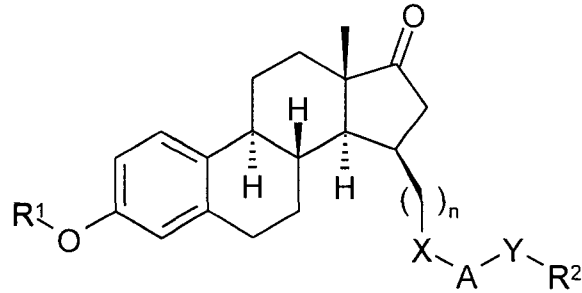
- ١٧١ أكسجين ، أو سلفور ، العدد من ذرات النيتروجين يمثل صفر-٣ و العدد من ذرات
 ١٧٢ الأكسجين و السلفور تصبح صفر-٢ ،
 ١٧٣ وبذلك فإن النظام الحلقي المدور يستبدل اختياريًا ببديلين مختارين على حدة من أكسو
 ١٧٤ وفينيل .

- ١ ٥-مركب وفقا للصيغة العامة I ووفقا لأي من عناصر الحماية سابقة الذكر ، والتي فيها
 ٢ الاينانتيومير النقي بصريا يحتوي على الصيغة II



- ٤ أو ملح مشتق منها مقبول فسيولوجيا .

- ١ ٦-مركب من الصيغة العامة ١ ووفقا لأي من عناصر الحماية السابقة رقم ١-٥ والتي تمثل
 ٢ اينانتيومير نقي بصريا متضمن على الصيغة ٣



- ٤ أو ملح مشتق منه مقبول فسيولوجيا .

- ١ ٧-مركب وفقا لأي من عناصر الحماية رقم ١-٦ حيث أن R١ تمثل هيدروجين ، ألكيل
 ٢ (١-٤ ذرة كربون) ، أو فينيل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) .

- ١-٨-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٧ ، حيث أن R^1 تمثل هيدروجين ، ميثيل ، أو بنزويل ١
- ١-٩-مركب وفقا لأي من عناصر الحماية رقم ١-٨ ، حيث أن R^3 ، عندما تتواجد تمثل ١
 هيدروجين ، ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، أو فينيل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) . ٢
- ١-١٠-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٩ ، حيث أن R^3 تمثل هيدروجين ، ميثيل أو بنزويل ١
- ١-١١-مركب وفقا لأي من عناصر الحماية رقم ١-١٠ ، حيث أن R^4 ، عندما تتواجد ، تمثل ١
- :- ٢
- (i) -H, ٢
- (ii) an alkyl group selected from ٣
- (أ) $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted with substituents independently selected ٤
- from the group consisting of hydroxyl, nitrile, alkylamino, (C_1-C_6) -alkoxy, the ٥
- number of substituents on said alkyl portion being up to five for hydroxyl and up ٦
- to two for any combination of said other substituents; ٧
- (ب) aryl- (C_1-C_6) alkyl or heteroaryl- (C_1-C_6) alkyl, wherein the aryl is phenyl or ٨
- naphthyl and the heteroaryl is pyridinyl; ٩
- (ج) cyclo (C_2-C_6) alkyl; ١٠
- (د) cyclo (C_2-C_6) alkyl- (C_1-C_6) alkyl-; or ١١
- piperidinyl, which is optionally substituted with a (C_1-C_6) alkyl group ١٢

- ١-١٢ مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١١ ، حيث أن ، عندما X تمثل NR^3 أو أكسجين ١
- فإن Y تمثل $\text{-NR}^2\text{R}^4$ ، ومن ثم فإن R^4 عبارة عن هيدروجين . ٢
- ١٣- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن ١
- X تمثل رابطة ، ٢
- A تمثل CO ٣
- Y تمثل ٤
- (i) -NR^4 ، ٥
- (ii) -O- ، ٦
- (iii) a bond, or ٧
- (iv) -NH-NR^4 ؛ ٨
- و n تمثل صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، و ٥ . ٩
- ١٤- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٣ ، حيث أن Y تمثل -NR^4 و n تمثل صفر ، ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، أو ٥ . ٢
- ١٥- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٤ ، حيث أن R^2 تمثل ١
- (١) ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، ٢
- (٢) ألكيل حلقي (٣-٨ ذرة كربون) ، ٣
- (٣) أريل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، حيث أن الأريل عبارة عن فينيل أو نافثيل ، ٤
- حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بواحد أو بدليلين مختارين على حدة من المجموعة المكونة من ٥
- هيدروكسيل ، هالوجين ، و الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ؛ ٦
- أو ٧

- ٨ حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بمجموعتين متصلتان بذرات الكربون المتجاورة و تدمج في نظام
- ٩ حلقة مدورة مشبعة مكونة من ٥ أو ٦ عناصر ، محتوية على ١ أو ٢ ذرة أكسجين ؛ أو
- ١٠ (٤) أريل مخلط أو أريل مخلط-ألكيل (١-٤ ذرة كربون) ، حيث أن الأريل المخلط عبارة
- ١١ عن فوريل ، ثاينيل ، ثيازوليل ، بيريدينيل ، إندوليل أو بنزوإيميدازوليل ؛
- ١٢ حيث الأريل المخلط يستبدل بواحد أو بديلين مختارين على حدة من المجموعة المكونة من
- ١٣ الكيل (١-٤ ذرة كربون) و الكيل (١-٤ ذرة كربون)-(C=O)-O-الكيل (١-٤ ذرة
- ١٤ كربون) ؛
- ١٥ و R٤ على حدة تختار من هيدروجين أ الكيل ١-٤ ذرة كربون) ؛ أو
- ١٦ R٢ و R٤ سويًا مع ذرة النيتروجين ، حيث R٢ و R٤ متصلتان ، يكونان حلقة أو نظام
- ١٧ حلقي ، مختار من المجموعة المكونة من مورفولين ، ثيومورفولين ، و بيبيرازيل .

- ١ ١٦- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن
- ٢ X تمثل -NH- ،
- ٣ A تمثل CO
- ٤ Y تمثل
- ٥ أ- ، -NH
- ٦ ب- أكسجين
- ٧ ج- رابطة
- ٨ و n تمثل ١ ، ٢ ، ٣ أو ٤ .

- ١ ١٧- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٦ ، حيث
- ٢ X تمثل -NH- ،
- ٣ Y تمثل NH أو رابطة ، و

- ٤ و n تمثل ١ ، ٢ ، ٣ أو ٤ .
- ١ ١٨- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٧ ، حيث أن y تمثل -NH- .
- ١ ١٩- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٨ ، حيث أن R₂ تمثل
- (أ) -(C₁-C₄)alkyl, ٢
- (ب) -(C₇-C₈)cycloalkyl, ٣
- (ج) -(C₁-C₄)alkyl-(C₇-C₈)cycloalkyl, ٤
- ٥ aryl, wherein the aryl is phenyl or naphthyl
- ٦ حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بواحد أو اثنين من البدائل المختارة على حدة من مجموعة
- ٧ المكونة من هيدروكسيل ، هالوجين ، -CO- O -ألكيل (١-٤ ذرة كربون)، ألكوكسي (١-
- ٨ ٤ ذرة كربون) ؛ أو
- ٩ حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بمجموعتين متصلتان بذراتا لكربون المتجاورة و تدمج في نظام
- ١٠ حلقي مشبع مدور مكون من ٥ أو ٦ عناصر ، محتوية على ١ أو ٢ ذرة أكسجين ، أو
- ١١ (٥) فينيل ألكيل (١-٤ ذرة كربون) .
- ١ ٢٠- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١٧ ، حيث أن Y تمثل رابطة .
- ١ ٢١- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٠ ، حيث أن R₂ تمثل
- (أ) -(C₁-C₄)alkyl, ٢
- (ب) -(C₇-C₈)cycloalkyl, ٣
- (ج) -(C₁-C₄)alkyl-(C₇-C₈)cycloalkyl, ٤

- (د) $-(C_1-C_4)alkyl$, substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-O-(C_1-C_4)alkyl$ and $-O-(C_1-C_4)alkyl-phenyl$, ٥
٦
- (هـ) phenyl, ٧
- حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بواحد ، اثنين أو ثلاث بدائل مختارة على حدة من هالوجين ، و الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) ؛ ٨
٩
- (و) $-(C_1-C_4)alkyl-phenyl$; or ١٠
- adamantly ١١

- ٢٢-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن ١
٢ X تمثل $-NR_3-$ ؛
٣ A تمثل $-SO_2-$ ؛
٤ Y تمثل
٥ (أ) $-NH-$
٦ (ب) أكسجين أو
٧ (ج) رابطة ؛
٨ و n تمثل ١ ، ٢ ، ٣ أو ٤ .

- ٢٣-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٢ ، حيث أن Y تمثل رابطة و R_3 تمثل هيدروجين ١
٢ أو الكيل (١-٤ ذرة كربون) .

- ٢٤-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٣ ، حيث أن R_2 تمثل ١
٢ (١) أريل ، حيث أن الأريل يختار من بين فينيل و نافثيل ،

- ٣ حيث الأريل يستبدل اختياريًا ببديل أو بديلين مختارين على حدة من المجموعة المكونة من هالوجين ، نيترو ، الكوكسي (١-٤ ذرة كربون) و الكيل (١-٤ ذرة كربون) ؛ أو
- ٥ (٢) أريل مخلط ، حيث أن الأريل المخلط عبارة عن فوريل ، ثاينيل أو ثيازوليل أو إندوليل ،
- ٦ حيث الأريل المخلط يستبدل اختياريًا بواحد أو بديلين مختارين على حدة من المجموعة
- ٧ المكونة من فينيل- SO_2 و ألكيل (١-٤ ذرة كربون) .

١ ٢٥- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث

٢ X تمثل أكسيجين ،

٣ A تمثل CO

٤ Y تمثل :-

٥ (أ) -NH-

٦ (ب) رابطة أو

٧ (ج) -NH-SO₂-NR_٤- ؛

٨ و n تمثل ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ .

١ ٢٦- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥ ، حيث أن Y تمثل -NH- و n تمثل ٣ ، ٤ ، ٥

٢ أو ٦ .

١ ٢٧-مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٦ ، حيث أن R_٢ تمثل فينيل أو نافثيل ،

٢ حيث الفينيل يستبدل اختياريًا ببديل أو بديلين مختارين من المجموعة المكونة من هيدروكسيل

٣ ، هالوجين ، نيترو ، الكيل (١-٤ ذرة كربون)-O-CO و ألكوكسي (١-٤ ذرة كربون)

٤ و ألكيل (١-٤ ذرة كربون) أو

- ٥ حيث الفينيل يستبدل اختياريًا بمجموعتين متصلتان بذرات الكربون المتجاورة و تدمج في
- ٦ نظام حلقي مشبع مدور مكون من ٥ أو ٦ عناصر ، محتوية على ١ أو ٢ ذرة أكسجين .
- ١ ٢٨- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥ ، حيث أن Y تمثل -NH-SO₂-NR^٤- .
- ٢ ٢٩- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٨ ، حيث أن R^٢ تمثل
- ٣ (أ) -(C_١-C_٤)alkyl,
- ٤ (ب) -(C_٦-C_٨)cycloalkyl,
- ٥ (ج) -(C_١-C_٤)alkyl-phenyl,
- ٦ (د) phenyl, or
- ٧ (هـ) heteroaryl or -(C_١-C_٤)alkyl-heteroaryl, wherein the heteroaryl is furyl, thienyl, thiazolyl,
- ٨ pyridinyl, indolyl, or benzoimidazolyl;
- ٩ و R^٤ تختار على حدة من هيدروجين ، ألكيل (٠١-٤ ذرة كربون) و ألكيل فينيلي (١-٤ ذرة
- ١٠ كربون) ؛ أو
- ١١ R^٢ و R^٤ تكون سويا مع ذرة النيتروجين ، حيث أن R^٢ و R^٤ تتصلان ، حلقة ، حيث
- ١٢ تختار من المجموعة المكونة من مورفولين ، ثيومورفولين ، و بيبيرازيل ، و تستبدل اختياريًا
- ١٣ بألكيل (١-٤ ذرة كربون) .
- ١ ٣٠- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن -X-A-Y- تمثل أكسجين ، و R^٢
- ٢ تمثل هيدروجين و n تمثل ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ٥ أو ٦ .
- ١ ٣١- مركب وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، مختار من المجموعة المكونة من المركبات
- ٢ النموذجية ١ ، ٢ ، ٣ ، أ ٣ ، ٣١ ، ٣٦ ، ٣٧ ، ٣٨ ، ٣٩ ، ٤٠ ، ١٠٥ ، ٣١٠ ، ٣١١ ،
- ٣ ٣١٣ ، ٣٢٤ ، ٣٢٩ ، ٣٣١ ، ٣٣٢ ، ٣٣٣ ، ٣٣٥ ، ٣٣٨ ، ٣٣٩ ، ٣٤٠ ، ٣٤١ ، ٣٤٢

٤	٣٥٦ ، ٣٥٥ ، ٣٥٤ ، ٣٥٣ ، ٣٥٠ ، ٣٤٨ ، ٣٤٧ ، ٣٤٦ ، ٣٤٥ ، ٣٤٤ ، ٣٤٣ ،
٥	٤٥٠ ، ٤٤٩ ، ٤٤٦ ، ٤٤٣ ، ٣٦٦ ، ٣٦٥ ، ٣٦٤ ، ٣٦٣ ، ٣٦١ ، ٣٦٠ ، ٣٥٩ ، ٣٥٧
٦	٦٦٨ ، ٦٦٥ ، ٦٦٤ ، ٦٦٢ ، ٦٦١ ، ٤٩١ ، ٤٩٠ ، ٤٨٨ ، ٤٧٧ ، ٤٦٥ ، ٤٦٤ ، ٤٥٢
٨	٦٧٧ ، ٦٨١ ، ٦٨٤ ، ٦٨٥ ، ٦٨٨ ، ٦٩٣ ، ٦٩٤ ، ٦٩٦ ، ٧٤٨ و ٨٢٣ أو مل مشتق
٩	منها مقبول فسيولوجيا .

١	٣٢- تكوين صيدلي مشتمل كعامل نشط على مركب وفقا للصيغة I ووفقا لأي من عناصر
٢	الحماية ٣١-١ ، و على الأقل ناقل واحد مقبول صيدليا .

١	٣٣- استعمال كمية فعالة من الصيغة ١ ووفقا لأي من عناصر الحماية السابقة رقم ٣١-١
٢	لمعالجة أو تثبيط المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الستيرويدي في الثدييات

١	٣٤- استعمال مركب من الصيغة ١ ووفقا لأي من عناصر الحماية رقم ٣١-١ لتحضير
٢	دواء لمعالجة أو تثبيط مرض أو حالة مرضية معتمدة على الهرمون الستيرويدي في الثدييات

١	٣٥- استعمال مركب وفقا للصيغة رقم ١ ووفقا لعناصر الحماية رقم ٣٣ أو ٣٤ ، حيث أن
٢	الحالة المرضية او المرض المعتمد على الهرمون الستيرويدي عبارة عن مرض أو حالة
٣	مرضية معتمدة على الاستراديول .

١	٣٦- استعمال مركب وفقا للصيغة ١ ووفقا لعنصر الحماية رقم ٣٥ ، حيث أن المرض أو
٢	الحالة المرضية المعتمدة على الهرمون الستيرويدي تكون خبيثة و تختار من المجموعة

- ٣ المكونة من سرطان الثدي ، سرطان المبيض ، سرطان الرحم ، سرطان التهاب بطان الرحم
- ٤ و فرط تنسج بطان الرحم .
- ١ ٣٧- استعمال مركب الصيغة ١ وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٦ ، حيث أن المرض أو الحالة
- ٢ المرضية المعتمدة على الاستراديول عبارة عن سرطان ثدي ، و الثدييات عبارة عن ما الم
- ٣ بعد توقف الطمث في الإناث .
- ١ ٣٨- استعمال مركب الصيغة ١ ووفقا لعنصر الحماية رقم ٣٥ ، حيث أن المرض أو الحالة
- ٢ المرضية المعتمدة على الاستراديول تكون خبيثة و تختار من المجموعة المكونة من التهاب
- ٣ بطان الرحم ، تليف الرحم ، ورم عضلي أملس في الرحم ، عضال غدي ، عسر الطمث ،
- ٤ غزارة لطمث ، النزف الرحمي ، و سوء حالة الجهاز البولي .
- ١ ٣٩- استعمال مركب من الصيغة ١ وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٦ أو ٣٨ ، حيث أن الثدييات
- ٢ عبارة عن فترة ما قبل أو أثناء توقف الطمث في الإناث .
- ١ ٤٠- استعمال مركب الصيغة ١ ووفقا لعنصر الحماية رقم ٣٣ أو ٣٤ ، حيث أن المرض أو
- ٢ الحالة المرضية المعتمدة على الستيرويد تختار من المجموعة المكونة من كرسينومة تضخم
- ٣ البروستاتة ، فرط تنسج حميد في البروستاتة ، سوء حالة الجهاز البولي و متلازمة الجهاز
- ٤ البولي السفلي .
- ١ ٤١- استعمال مركب من الصيغة ١ ووفقا لعنصر الحماية رقم ٣٣ أو ٣٤ حيث أن المعالجة
- ٢ أو التثبيط للمرض أو الحالة المرضية المعتمدة على هرمون الستيرويد تتطلب تقليل (اختزال)
- ٣ تركيز بيتا١٧-إستراديول في طريقة مميزة لنسيج خاص و/أو عام .

- ٤٢- استعمال مركب من الصيغة ١ ووفقا لعنصر الحماية رقم ٤١ ، حيث أن المرض أو
١
الحالة المرضية المعتمدة على هرمون الستيرويد عبارة عن التهاب المفاصل الروماتيزمي ،
٢
سرطان القولون ، جروح نسيجية ، تغضن الجلد و الكتاركتا (اعتام عدسة العين) .
٣
- ٤٣- استعمال كمية فعالة من مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي
١
ستيرويد ديهيدروجيناز لمعالجة أو تثبيط مرض أو حالة مرضية معتمدة على استراديول
٢
خبيث في الثدييات .
٣
- ٤٤- استعمال مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي ستيرويد
١
ديهيدروجيناز لمعالجة أو تثبيط مرض أو حالة مرضية معتمدة على استراديول خبيث في
٢
الثدييات .
٣
- ٤٥- استعمال مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز
١
وفقا لعنصر الحماية رقم ٤٣ أو ٤٤ ، حيث أن المثبط الانتقائي يبين او لا يبين الفة تضاد
٢
نقية للالتحام لمستقبل الاستيروجين .
٣
- ٤٦- استعمال مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز
١
وفقا لعنصر الحماية رقم ٤٣ - ٤٥ ، حيث أن المرض أو الحالة المرضية المعتمدة على
٢
الاستراديول الخبيثة تختار من المجموعة المكونة من التهاب بطان الرحم ، تليف الرحم ،
٣
ورم عضلي أملس في الرحم ، عضال غدي ، عسر الطمث ، غزارة الطمث ، نزف رحمي
٤
، أو سوء حالة لجهاز البولي .
٥

- ١ -٤٧- استعمال مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز
- ٢ وفقا لعنصر الحماية رقم ٤٦ ، حيث أن الثدييات عبارة عن إناث بشرية ، وبفضل في الفترة
- ٣ ما قبل أو اثناء توقف الطمث لدي النساء .
- ١ -٤٨- استعمال كمية فعالة من مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي
- ٢ ستيرويد ديهيدروجيناز الذي بين أو فقط يكون الفات التحام مضادة نقيه تجاه مستقبله
- ٣ الاستروجين لتثبيط سرطان الثدي في النساء لاحقا لتوقف الطمث .
- ١ -٤٩- استعمال مثبت انتقائي من النوع ١ من إنزيم بيتا١٧-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز
- ٢ الذي بين أو فقط يكون الفات التحام مضادة نقيه تجاه مستقبله الاستروجين لتثبيط سرطان
- ٣ الثدي في النساء لاحقا لتوقف الطمث .