



[11] رقم البراءة: ١٦٦٧
[45] تاريخ المنح ١٤٢٨/٠١/٠١ هـ
الموافق: ٢٠٠٧/٠١/٢٠ م

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

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: ١٠٠٥٠٩٩٤ [DE] م ألمانيا ٢٠٠٠/١٠/١٤ التصنيف الدولي ^٧ : Int. Cl. ⁷ : A61K 031/046, C07D45/10 المراجع: [56] براءة أمريكية ٤٠٤٢٧٠٠ ١٩٧٧/٠٨/١٦ م براءة أمريكية ٤٦٠٨٣٧٧ ١٩٨٦/٠٨/٢٦ م اسم الفاحص : ماجد بن غرم الله الغامدي	[72] اسم المخترع: هلموت ميسنر ، جيرد مورشهاوزر ، د. مايكل - بول بايبر ، د. جيرالد بوهل ، د. ريتشارد ريكلم ، د. جورج سبيك ، د. رولف بانهلز [73] مالك البراءة: بوهرنجر انجهايم فارما جي ام بي اتش اند كو. كيه جي عنوانه: ١٧٣ بنجرشتراسه ، انجهايم ٥٥٢١٦ ، ألمانيا [74] الوكيل: سعود محمد الشواف [21] رقم الطلب: ٠١٢٢٠٤١٤ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٢/٠٧/١٥ هـ الموافق: ٢٠٠١/١٠/٠٢ م
---	--

صيدلية pharmaceutical
compositions.

٢٠ عنصر حماية

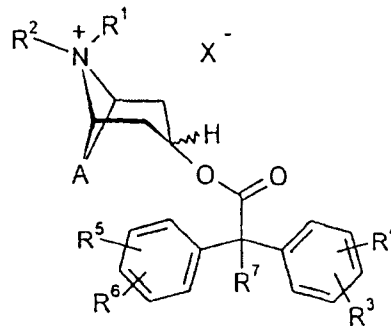
[54] اسم الاختراع: مضادات لإفراز الكولين

anticholinergics يمكن استخدامها كأدوية بالإضافة
إلى عمليات لتحضيرها

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بمضادات لإفراز

الكولين anticholinergics جديدة بالصيغة

العامة ١:



حيث قد يكون لـ A، X- والمجموعات R¹،
R²، R³، R⁴، R⁵، R⁶، R⁷ المعاني المبينة
في عناصر الحماية وفي الوصف، وعمليات
لتحضيرها واستخدامها بصفتها تراكيب

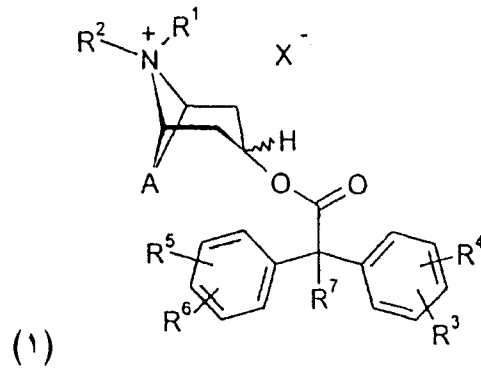
مضادات لإفراز الكولين anticholinergics يمكن استخدامها
كأدوية بالإضافة إلى عمليات لتحضيرها

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بمضادات لإفراز الكولين anticholinergics جديدة بالصيغة

العامة ١:



حيث يكون لـ A، X⁻ والمجموعات R¹، R²، R³، R⁴، R⁵، R⁶ و R⁷ المعاني المبينة في عناصر الحماية وفي الوصف، وعمليات لتحضيرها بالإضافة إلى استخدامها كأدوية.

يمكن أن تستخدم مضادات لإفراز الكولين anticholinergics لإحداث تأثير علاجي في مدى واسع من الأمراض. وينبغي ذكر بصفة خاصة، على سبيل المثال، معالجة الربو asthma أو COPD (داء الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease). ولمعالجة هذه الأمراض، تقترح نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨ مضادات لإفراز

أو COPD (داء الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease). ولمعالجة هذه الأمراض، تقترح نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨ مضادات لإفراز الكولين anticholinergics لها بنية أساسية من سكوبين scopine، تروبينول tropenol أو تروبين tropine.

ويتمثل الهدف الأساسي لنشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨ في تحضير مركبات فعالة بشكل مضاد لإفراز الكولين anticholinergics تتميز بفعاليتها التي تدوم على مدى طويل. ولتحقيق هذا الهدف تصف نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨، من جملة مركبات أخرى، إسترات لحمض البنزليك benzilic acid esters من السكوبين scopine، التروبينول tropenol أو التروبين tropine.

ولمعالجة الأمراض المزمنة من المرغوب غالباً تحضير أدوية بمدى فعالية أطول. وهذا يكفل عادةً توفر تركيز المادة الفعالة في الجسم الضروري للحصول على التأثير العلاجي لفترة أطول دون الحاجة إلى إعطاء العقار مرة ثانية بفترات متكررة. وإضافة إلى ذلك، يكون إعطاء مادة فعالة عند فترات زمنية أطول في صالح المريض بدرجة كبيرة. ومن المرغوب بصفة خاصة تحضير تركيب صيدلي pharmaceutical composition يمكن استخدامه علاجياً عن طريق إعطائه مرة واحدة يومياً (جرعة مفردة). ويكون لاستخدام عقار مرة واحدة يومياً الميزة المتمثلة بأنه يمكن أن يعتاد المريض بشكل أسرع نسبياً على أخذ الدواء بشكل منتظم في أوقات معينة من اليوم.

ولاستخدامها كدواء يؤخذ مرة واحدة يومياً، ينبغي أن تفي المادة الفعالة active substance التي ستعطى بمتطلبات معينة. أولاً، ينبغي أن تحدث بداية الفعالية المرغوبة بشكل سريع نسبياً بعد إعطاء العقار وينبغي أن يكون لها بشكل مثالي تأثير ثابت قدر الإمكان خلال فترة زمنية لاحقة طويلة إلى حد ما. ومن ناحية أخرى، ينبغي أن لا تتجاوز مدة فعالية العقار فترة يوم واحد تقريباً بشكل جوهري. وبشكل مثالي، يكون لمادة فعالة مخطط فعالية بحيث يمكن بشكل مقصود التحكم بتحضير عقار، يحتوي على المادة الفعالة في جرعات مفيدة علاجياً، لإعطائه مرة واحدة يومياً.

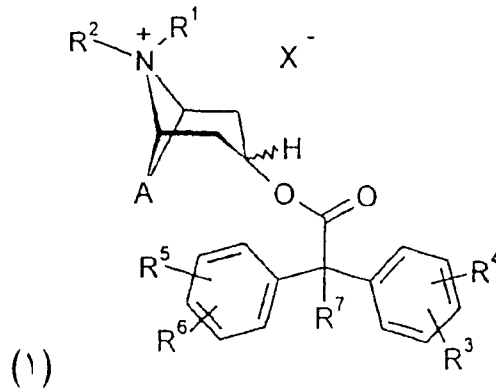
وقد وجد أن الإسترات لحمض البنزيليك benzilic acid esters من السكوبين scopine، التروبينول tropenol والتروبين tropine الموصوفة في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨ لا تفي بهذه المتطلبات الصارمة. وبسبب فترة فعاليتها الطويلة إلى حد كبير، التي تتجاوز بشكل كبير الفترة المذكورة أعلاه ومقدارها يوم واحد تقريباً، فلا يمكن استخدامها بشكل علاجي لإعطائها في جرعة مفردة يومياً.

الوصف العام للاختراع

ولذلك يتمثل هدف الاختراع الراهن في تزويد مضادات لإفراز الكولين جديدة تمكن، بفضل مخطط فعاليتها، من تحضير عقار لإعطائه مرة واحدة يومياً. ويتمثل هدف آخر للاختراع في تحضير مركبات تتميز في بداية فعالية سريعة نسبياً. ويقدم الاختراع أيضاً لتزويد مركبات لها، بعد بداية سريعة للفعالية، فعالية ثابتة قدر الإمكان خلال فترة زمنية طويلة لاحقة. ويتمثل هدف آخر للاختراع في تزويد مركبات لا يتجاوز مدى فعاليتها بشكل جوهري فترة يوم واحد تقريباً في جرعات مفيدة علاجياً. وأخيراً، يقدم الاختراع أيضاً لتزويد مركبات لها مخطط فعالية يضمن تحكماً جيداً بالتأثير العلاجي (أي، التأثير العلاجي الكلي بدون إحداث تأثيرات جانبية يسببها تجمع المادة في الجسم).

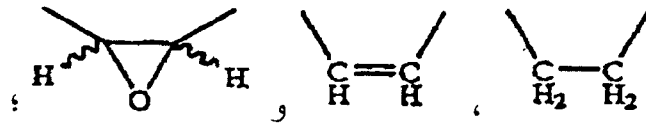
الوصف التفصيلي للاختراع

وبشكل مثير للدهشة، وجد أن الأهداف الموصوفة أعلاه تحقق بواسطة مركبات بالصيغة العامة ١ حيث لا تشير المجموعة R⁷ إلى هيدروكسي hydroxy. ووفقاً لذلك يتعلق الاختراع الراهن بمركبات بالصيغة العامة ١:



حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة double-bonded تختار من:



يشير X⁻ إلى أنيون anion بشحنة سالبة مفردة؛

يشير كل من R¹ و R²، إلى ألكيل -C₁-C₄، يمكن أن يحمل بدائل بشكل

اختياري من هيدروكسي hydroxy أو هالوجين halogen؛

يشير كل من R³، R⁴، R⁵ و R⁶، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen، ألكيل -C₁-C₄، ألكيلوكسي -C₁-C₄، ألكيلوكسي -C₁-C₄،

هيدروكسي hydroxy، CF₃، CN، NO₂ أو هالوجين halogen؛

يشير R⁷ إلى هيدروجين hydrogen، ألكيل -C₁-C₄، ألكيلوكسي -C₁-C₄،

C₁-C₄-alkyloxy، هالوجين-ألكيلين -C₁-C₄، C₁-C₄-alkylene-halogen،

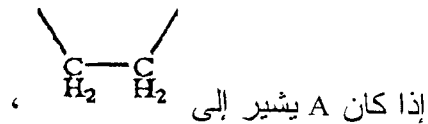
هالوجين-ألكيلوكسي -C₁-C₄، halogen-C₁-C₄-alkyloxy، OH-ألكيلين -C₁-C₄،

C₁-C₄-alkylene-OH، CF₃، ألكيلوكسي -C₁-C₄، ألكيلين -C₁-C₄،

C₁-C₄-alkylene-C₁-C₄-alkyloxy، ألكيل -C₁-C₄، -O-CO C₁-C₄-alkyl،

هالوجين-ألكيل -C₁-C₄، O-CO-C₁-C₄-alkyl-halogen، -O-CO C₁-C₄-alkyl، أو

هالوجين halogen، في حين

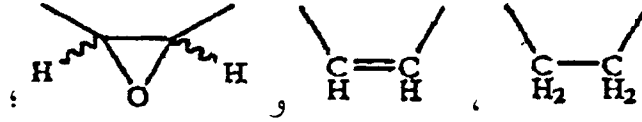


يشير كل من R¹ و R² إلى مثيل methyl و

يشير كل من R³، R⁴، R⁵ و R⁶ إلى هيدروجين hydrogen،

فإن R⁷ لا يمكن أن يمثل هيدروجين hydrogen أيضاً

وتتمثل المركبات المفضلة بالصيغة العامة ١ في تلك حيث يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



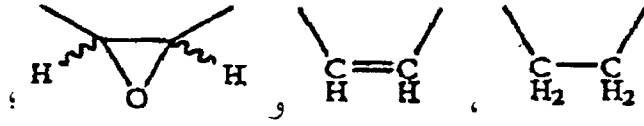
يشير X^- إلى أنيون anion بشحنة سالبة مفردة يختار من كلوريد chloride، بروميد bromide، مثيل كبريتات methylsulphate، ٤-تولوين كبريتونات 4-toluenesulphonate وميثان كبريتونات methanesulphonate ويفضل بروميد bromide؛

يشير كل من R^1 و R^2 اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين إلى مجموعة تختار من مثيل methyl، إيثيل ethyl، n-بروبيل n-propyl وأيزوبروبيل iso-propyl، التي قد تحمل بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو فلور fluorine ويفضل مثيل methyl لا يحمل بدائل؛

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy، هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine، CF_3 ، CN أو NO_2 ؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy، CH_2-OH ، $-O-CH_2-CH_2-F$ ، $-O-CH_2F$ ، CH_2-CH_2-F ، $-CH_2-F$ ، CH_2-CH_2-OEt ، $-CH_2-OEt$ ، $-CH_2-CH_2-OMe$ ، $-CH_2-OMe$ ، CF_3 ، $-CH_2-CH_2-OH$ ، $-O-COEt$ ، $-O-COMe$ ، $-O-COCF_3$ ، فلور fluorine، كلور chlorine أو بروم bromine.

ويفضل بصفة خاصة مركبات بالصيغة العامة ١، حيث يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير X^- إلى أنيون بشحنة سالبة مفردة يختار من كلوريد chloride، بروميد bromide

وميثان كبريتونات methanesulphonate، ويفضل بروميد bromide؛

يشير كل من R^1 و R^2 اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين إلى مجموعة تختار من

مثيل methyl وإثيل ethyl، قد تحمل بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy

أو فلور fluorine ويفضل مثيل methyl لا يحمل بدائل؛

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen، مثيل methyl، إثيل ethyl، ميثلوكسي methyloxy، إثيلوكسي ethyloxy،

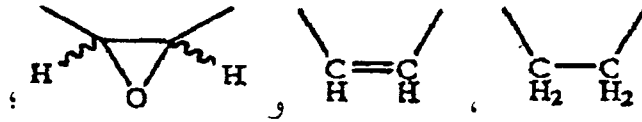
هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine أو بروم bromine؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، إثيل ethyl، ميثلوكسي methyloxy،

إثيلوكسي ethyloxy، CF_3 أو فلور fluorine.

وتتمثل المركبات المفضلة بالصيغة العامة ١ وفقاً للاختراع في تلك حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير X^- إلى بروميد bromide

يشير كل من R^1 و R^2 اللذان قد يكون متماثلين أو مختلفين إلى مجموعة تختار من مثيل

methyl وإثيل ethyl، ويفضل مثيل methyl؛

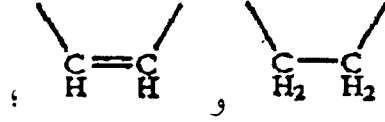
يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen، مثيل methyl، ميثلوكسي methyloxy، كلور chlorine أو فلور fluorine؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl أو فلور fluorine.

وتتمثل مركبات مهمة بصفة خاصة وفقاً للاختراع بالصيغة العامة ١، حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير X⁻ إلى بروميد bromide؛

يشير كل من R¹ و R² اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين إلى مثيل methyl أو إثيل

ethyl ويفضل مثيل methyl؛

يشير كل من R³، R⁴، R⁵ و R⁶، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen أو فلور fluorine، ويفضل هيدروجين hydrogen؛

يشير R⁷ إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl أو فلور fluorine ويفضل مثيل

methyl أو فلور fluorine، والأكثر تفضيلاً مثيل methyl.

ويتعلق الاختراع بمركبات بالصيغة ١، وبشكل اختياري على شكل الزمراء الضوئية

optical isomers المنفصلة، مخاليط من الأبداد enantiomers المنفصلة أو المخاليط الراسيمية racemates منها.

وفي المركبات بالصيغة العامة ١ قد تكون كل من المجموعات R³، R⁴، R⁵ و R⁶،

شريطة أن لا تشير إلى هيدروجين hydrogen، في الموقع أورثو ortho، ميتا meta أو بارا para

بالنسبة للرابطة مع المجموعة "C-R⁷". وبشرط أن لا يشير أي من المجموعات R³، R⁴، R⁵

و R⁶ إلى هيدروجين hydrogen، يفضل أن يرتبط R³ و R⁵ في الموقع بارا para ويفضل أن

يرتبط R⁴ و R⁶ في الموقع أورثو ortho أو ميتا meta، والأكثر تفضيلاً في الموقع ميتا meta.

وإذا أشارت إحدى المجموعتين R³ و R⁴ وإحدى المجموعتين R⁵ و R⁶ إلى هيدروجين

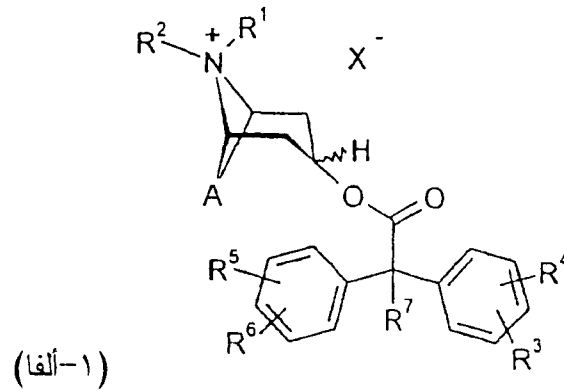
hydrogen، فإنه يفضل أن ترتبط المجموعة الأخرى في كل حالة في الموقع ميتا meta أو

الموقع بارا para، والأكثر تفضيلاً في الموقع بارا para. وإذا لم تشير أي من المجموعات R³،

R⁴، R⁵ و R⁶ إلى هيدروجين hydrogen، فإنه وفقاً للاختراع الراهن تكون المركبات بالصيغة

العامه ١ حيث يكون للمجموعات R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 نفس المعنى مفضلة بصفة خاصة.

وتتمثل مركبات ذات أهمية خاصة وفقاً للاختراع في المركبات بالصيغة العامة ١ حيث تكون المجموعة البديلة من الإستر $estar$ substituent على المجموعة ثنائية الحلقة التي تحتوي على نيتروجين ntiroge في الشكل ألفا α -configuration. وهذه المركبات تماثل المركبات بالصيغة العامة (١-ألفا).



ووفقاً للاختراع، تكون المركبات التالية ذات أهمية خاصة:

٢، ٢-ثنائي فنيـل بروبيونات-مثوبروميـد التروبيـنول

؛ tropenol 2,2-diphenylpropionate-methobromide

١٠

٢، ٢-ثنائي فنيـل بروبيونات-مثوبروميـد السكوبين

؛ scopine 2,2-diphenylpropionate-methobromide

٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيـل أسيتات-مثوبروميـد السكوبين

؛ scopine 2-fluoro-2,2-diphenylacetate-methobromide

٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيـل أسيتات-مثوبروميـد التروبيـنول

؛ tropenol 2-fluoro-2,2-diphenylacetate-methobromide

١٥

وما لم يذكر غير ذلك، تمثل مجموعات الألكيل alkyl مجموعات ألكيل alkyl مستقيمة

أو متفرعة السلسلة تحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon. وتذكر المركبات التالية على

سبيل المثال: مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبيـل propyl أو بيوتيل butyl. وفي بعض الحالات،

تستخدم الاختصارات Me، Et، Prop أو Bu لتشير إلى مجموعات الميثيل methyl، الإثيل ethyl، البروبيل propyl أو البيوتيل butyl. وما لم يذكر غير ذلك، تشمل التعريفات بروبييل propyl وبيوتيل butyl كافة أشكال الزميرية المحتملة من المجموعات المتكلم عنها. وهكذا، على سبيل المثال، يشتمل البروبيل propyl على ع-بروبيل n-propyl وأيزو-بروبيل iso-propyl، ويشتمل البيوتيل butyl على أيزو-بيوتيل iso-butyl، ثن-بيوتيل sec-butyl وثث-بيوتيل tert-butyl، إلخ. ٥

وما لم يذكر غير ذلك، تكون مجموعات الألكيلين alkylene عبارة عن مجموعات جسرية من ألكيل alkyl ثنائي الرابطة متفرع وغير متفرع يحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon. وتذكر المركبات التالية، على سبيل المثال: ميثيلين methylene، إثيلين ethylene، بروبيلين propylene أو بيوتيلين butylene. ١٠

وما لم يذكر غير ذلك، تكون مجموعة الألكيلين-هالوجين alkylene-halogen عبارة عن مجموعات جسرية من ألكيل ثنائي الرابطة alkyl متفرع وغير متفرع يحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon تحمل بديلاً واحداً، بديلين أو ثلاثة بدائل، ويفضل أن تحمل بديلاً واحداً، وهو عبارة عن هالوجين halogen. ووفقاً لذلك، ما لم يذكر غير ذلك، تكون مجموعات OH-ألكيلين alkylene-OH عبارة عن مجموعات جسرية من ألكيل ثنائي الرابطة متفرع وغير متفرع يحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon تحمل بديلاً واحداً، بديلين أو ثلاثة بدائل، ويفضل أن تحمل بديلاً واحداً، وهو عبارة عن هيدروكسي hydroxy. ١٥

وما لم يذكر غير ذلك، يشير المصطلح مجموعات ألكيلوكسي alkyloxy إلى مجموعات ألكيل alkyl متفرعة وغير متفرعة تحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon مرتبطة عن طريق ذرة أكسجين oxygen. وتشمل أمثلتها: ميثيلوكسي methyloxy، إثيلوكسي ethyloxy، بروبيلوكسي propyloxy أو بيوتيلوكسي butyloxy. وتستخدم الاختصارات MeO-، EtO-، PropO أو BuO- في بعض الحالات للإشارة إلى مجموعات الميثيلوكسي methyloxy، الإثيلوكسي ethyloxy، البروبيلوكسي propyloxy أو البيوتيلوكسي butyloxy. وما لم يذكر غير ذلك، تشمل التعريفات بروبيلوكسي propyloxy وبيوتيلوكسي butyloxy كافة الأشكال الزميرية المحتملة من المجموعات المتكلم عنها. وهكذا، على سبيل المثال، يشتمل البروبيلوكسي ٢٥

propyloxy على ع-بروبيلوكسي n-propyloxy وأيزو-بروبيلوكسي iso-propyloxy، ويشتمل البيوتيلوكسي butyloxy على أيزو-بيوتيلوكسي iso-butyloxy، ثن-بيوتيلوكسي sec-butyloxy وثن-بيوتيلوكسي tert-butyloxy، إلخ. وفي بعض الحالات، يستخدم المصطلح ألكوكسي alkoxy عوضاً عن المصطلح ألكيلوكسي alkoxy ضمن نطاق الاختراع الراهن. ووفقاً لذلك، يمكن أيضاً استخدام المصطلحات ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبووكسي propoxy أو بيوتوكسي butoxy للإشارة إلى مجموعات الميثيلوكسي methyloxy، الإثيلوكسي ethyloxy، البروبيلوكسي propyloxy أو البيوتيلوكسي butyloxy.

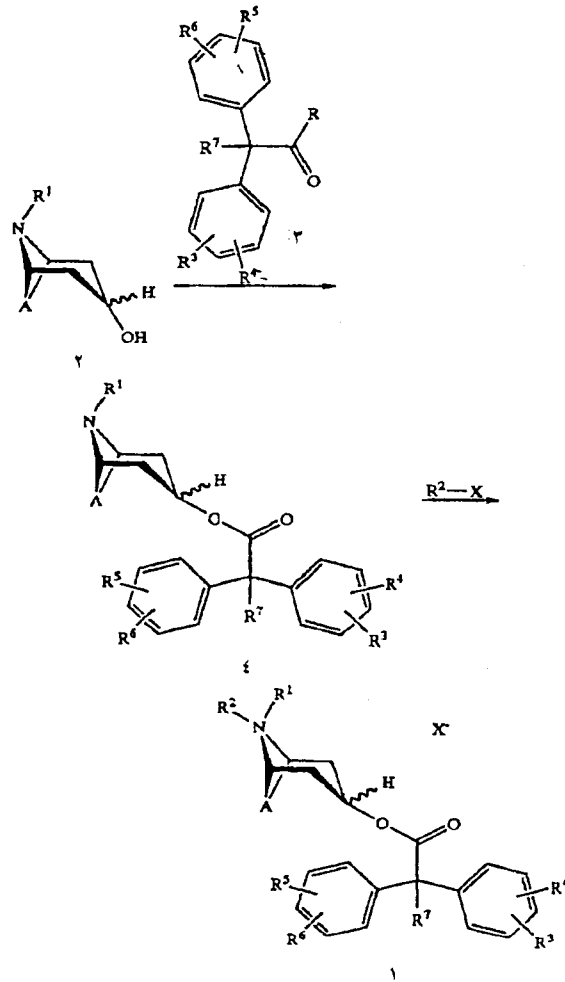
وما لم يذكر غير ذلك، يشير المصطلح مجموعات ألكيلين-ألكيلوكسي alkylene-alkyloxy إلى مجموعات جسرية من ألكيل alkyل ثنائي الرابطة متفرع وغير متفرع يحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon تحمل بديلاً واحداً، بديلين أو ثلاثة بدائل ويفضل أن تحمل بديلاً واحداً، وهو عبارة عن مجموعة ألكيلوكسي alkyloxy.

وما لم يذكر غير ذلك، يشير المصطلح مجموعات ألكيل-O-CO-alkyl -O-CO- إلى مجموعات ألكيل alkyل متفرعة وغير متفرعة تحتوي من ١ إلى ٤ ذرات كربون carbon مرتبطة عن طريق مجموعة إستر ester. وترتبط مجموعات الألكيل alkyل مباشرة مع ذرة الكربون carbon في مجموعة الكربونيل carbonyل لمجموعة الإستر ester. وينبغي أن يفهم مصطلح مجموعة هالوجين-ألكيل-O-CO-alkyl-halogen -O-CO- بنفس الطريقة. وتشير مجموعة -O-CO-CF₃ إلى ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

ويشير الهالوجين halogen ضمن نطاق الاختراع الراهن إلى فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine أو يود iodine. وما لم يذكر غير ذلك، يكون الفلور fluorine والبروم bromine الهالوجينين halogens المفضلين. وتشير المجموعة CO إلى مجموعة كربونيل carbonyل.

ويمكن تحضير المركبات وفقاً للاختراع جزئياً، كما هو موضح أدناه، بشكل مماثل للإجراءات المعروفة سابقاً من التقنية السابقة (المخطط ١). وتعرف مشتقات حمض الكربوكسيليك carboxylic acid بالصيغة ٣ في التقنية أو يمكن الحصول عليها باستخدام طرق تخليق معروفة في التقنية. وإذا كانت فقط أحماض الكربوكسيليك carboxylic acids التي تحمل

بديلاً بشكل ملائم معروفة في التقنية، فإنه يمكن أيضاً الحصول على مركبات بالصيغة ٣ مباشرة منها عن طريق عملية أسترة محفزة بحمض أو بقاعدة acid or base-catalysed esterification باستخدام الكحولات المقابلة أو عن طريق عملية halogenation باستخدام مواد هالجنة مفاعلة halogenation reagents مقابلة.



المخطط ١

بدءاً من المركبات بالصيغة ٢ يمكن الحصول على إسترات esters بالصيغة العامة ٤ عن طريق مفاعلة مشتقات حمض الكربوكسيليك carboxylic acid بالصيغة ٣، حيث R قد يشير إلى كلور chlorine أو مجموعة ألكيلوكسي C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 ، على سبيل المثال. وعندما

يشير R إلى ألكيلوكسي-C₁-C₄ C₁-C₄-alkyloxy فإنه يمكن إجراء هذا التفاعل، على سبيل المثال، في صهارة صوديوم sodium melt عند درجة حرارة مرتفعة، ويفضل عند حوالي ٥٠-١٥٠ م°، والأكثر تفضيلاً، عند حوالي ٩٠-١٠٠ م° عند ضغط منخفض ويفضل أقل من ٥٠ كيلوباسكال (٥٠٠ ملي بار mpar)، والأكثر تفضيلاً أقل من ٧,٥ كيلوباسكال (٧٥ ملي بار). وبشكل بديل، بدلاً من المشتقات ٣ حيث R يشير إلى ألكيلوكسي-C₁-C₄ ٥

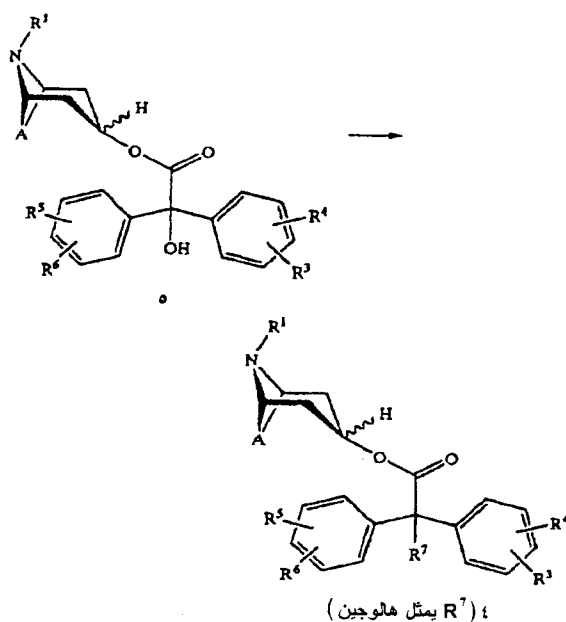
C₁-C₄-alkyloxy، يمكن استخدام كلوريدات الحمض acid chlorides المقابلة (R يمثل Cl). ويمكن تحويل المركبات بالصيغة ٤ التي حصل عليها بهذه الطريقة إلى المركبات المستهدفة بالصيغة ١ عن طريق مفاعلة المركبات R²-X، حيث قد يكون R² و X كما عرفنا مسبقاً في هذا البيان. ويمكن أيضاً إجراء خطوة التخليق هذه بشكل مماثل لأمتلة التخليق الموصوفة في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨. ١٠

وبشكل بديل للإجراء الموضح في المخطط ١ لتخليق المركبات بالصيغة ٤، يمكن الحصول على المشتقات ٤ حيث تكون المجموعة ثنائية الحلقة التي تحتوي على النتروجين nitrogen عبارة عن مشتقة سكوبين scopine عن طريق أكسدة oxidation (إبوكسدة epoxidation) مركبات بالصيغة ٤ حيث تكون المجموعة ثنائية الحلقة التي تحتوي على نتروجين nitrogen عبارة عن مجموعة تروبينيل tropenyl. ويمكن إجراء ذلك كما يلي، وفقاً للاختراع. ١٥

يعلق المركب ٤، حيث A يشير إلى -CH=CH-، في مذيب عضوي قطبي polar organic solvent، يفضل في مذيب يختار من N-مethyl-٢-بيروليدون (NMP) N-methyl-2-pyrrolidon، ثنائي ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide وثنائي ميثيل فورماميد dimethylformamide، ويفضل ثنائي ميثيل فورماميد dimethylformamide ومن ثم يسخن إلى درجة حرارة من حوالي ٣٠-٩٠ م°، ويفضل من ٤٠-٧٠ م°. ومن ثم يضاف عامل مؤكسد oxidizing agent ملائم ويقرب المزيج عند درجة حرارة ثابتة لمدة ٢ إلى ٨ ساعات ويفضل من ٣ إلى ٦ ساعات. ويتمثل العامل المؤكسد المفضل في بنتوكسيد الفناديوم vanadium pentoxide الممزوج مع H₂O₂، والأكثر تفضيلاً مترابك H₂O₂-يوريا الممزوج مع بنتوكسيد الفناديوم vanadium pentoxide. ويعالج المزيج بالطريقة الاعتيادية. ويمكن تنقية ٢٥

المنتجات عن طريق التبلور crystallisation أو الاستشراب chromatography، بناءً على قابليتها للتبلور.

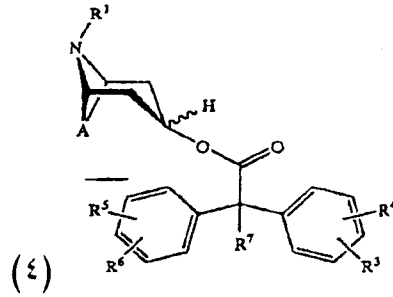
وبشكل بديل، يمكن أيضاً الحصول على المركبات بالصيغة ٤ حيث يشير R^7 إلى هالوجين halogen بالطريقة المبينة في المخطط ٢.



المخطط ٢

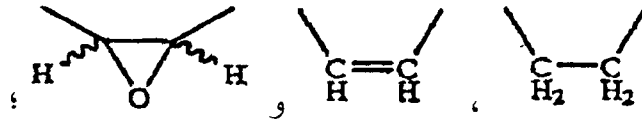
ولهذا الغرض، تحول إسترات حمض البنزيليك benzilic acid esters بالصيغة ٥ باستخدام مواد مفاعلة مهلجنة ملائمة، إلى المركبات ٤ حيث يشير R^7 إلى هالوجين halogen. ويكون تفاعل الهلجنة المراد إجراؤه وفقاً للمخطط ٢ معروفاً مسبقاً في التقنية بشكل كافٍ وجيد.

ويمكن الحصول على إسترات حمض البنزيليك benzilic acid esters بالصيغة ٥ وفقاً للطرق المعروفة في التقنية (نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ١٦٥٢٨/٩٢).
وكما هو مبين في المخطط ١، تكون المنتجات الوسيطة بالصيغة العامة ٤ ذات أهمية كبيرة. ووفقاً لذلك، في وجه آخر، يتعلق الاختراع الراهن بمركبات وسيطة intermediates بالصيغة ٤:



حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير R^1 إلى ألكيل C_1-C_4 أو C_1-C_4 -alkyl، يحمل بديلاً بشكل اختياري من هيدروكسي

hydroxy أو هالوجين halogen؛

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 ، R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen، ألكيل C_1-C_4 alkyl C_1-C_4 ، ألكيلوكسي C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 ،

هيدروكسي hydroxy، CF_3 ، CN، NO_2 أو هالوجين halogen؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، ألكيل C_1-C_4 alkyl C_1-C_4 ، ألكيلوكسي

C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 ، هالوجين-ألكيلين C_1-C_4 -alkylene-halogen C_1-C_4 ،

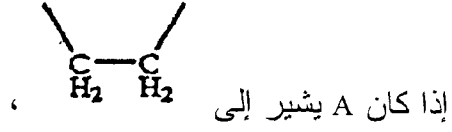
هالوجين-ألكيلوكسي C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 -halogen، OH-ألكيلين C_1-C_4 -alkylene

C_1-C_4 -alkylene، CF_3 ، ألكيلوكسي C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 ،

ألكيل C_1-C_4 -alkyl C_1-C_4 -O-CO، ألكيلين C_1-C_4 -alkylene C_1-C_4 -alkyloxy

هالوجين-ألكيل C_1-C_4 -alkyl C_1-C_4 -O-CO، هالوجين-ألكيلين C_1-C_4 -alkylene C_1-C_4 -alkyloxy

أو هالوجين halogen حيث $OCOCF_3$

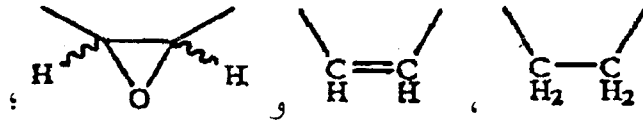


يشير R^1 إلى ميثيل methyl و

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 إلى هيدروجين hydrogen،

فإن R^7 لا يمكن أن يمثل ع-بروبيل n-propyl.

وتكون المركبات بالصيغة ٤ مفضلة، حيث يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



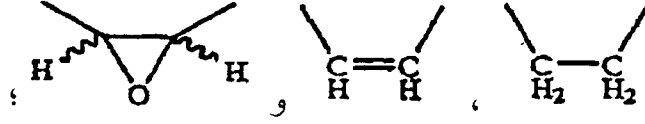
يشير R^1 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى مجموعة تختار من ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ع-بروبيل n-propyl وإيزو-بروبيل iso-propyl، التي قد تحمل بديلاً بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو فلور fluorine، ويفضل ميثيل methyl لا يحمل بدائل؛

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين hydrogen، ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy، هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine، CN، CF_3 أو NO_2 ؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy، -CH₂-، -O-CH₂-CH₂-F، -O-CH₂-F، -CH₂-CH₂-F، -CH₂-F، -CH₂-CH₂-OH، OH، CH₂-CH₂-، CH₂-OEt، -CH₂-CH₂-OMe، -CH₂-OMe، CF₃، O-COEt، O-COME، OEt، chlorine أو بروم bromine.

وتفضل بصفة خاصة مركبات بالصيغة العامة ٤، حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



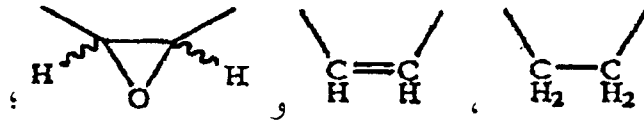
يشير R^1 إلى مجموعة تختار من مثيل methyl وإثيل ethyl، التي قد تحمل بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو فلور fluorine، ويفضل مثيل methyl لا يحمل بدائل؛

يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، إثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إثيلوكسي ethyloxy، هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine أو بروم bromine؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، إثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إثيلوكسي ethyloxy، CF_3 أو فلور fluorine.

وتتمثل المركبات المفضلة بالصيغة العامة ٤ وفقاً للاختراع في تلك حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير R^1 إلى مجموعة تختار من مثيل methyl وإثيل ethyl، ويفضل مثيل methyl؛

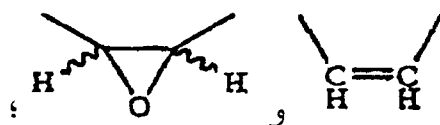
يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، ميثيلوكسي methyloxy، أو فلور fluorine؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، مثيل methyl أو فلور fluorine.

وتتمثل مركبات ذات أهمية خاصة وفقاً للاختراع في مركبات بالصيغة العامة ٤

حيث

يشير A إلى مجموعة ثنائية الرابطة تختار من:



يشير R^1 إلى ميثيل methyl أو إيثيل ethyl ويفضل ميثيل methyl؛
يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

hydrogen، أو فلور fluorine ويفضل هيدروجين hydrogen؛

يشير R^7 إلى هيدروجين hydrogen، ميثيل methyl أو فلور fluorine، ويفضل ميثيل

methyl أو فلور fluorine والأكثر تفضيلاً ميثيل methyl.

وكما هي الحال في المركبات بالصيغة العامة ١، في المركبات الوسيطة

بالصيغة ٤، قد تكون المجموعات R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، شريطة أن لا تشير إلى

هيدروجين hydrogen، في الموقع أورثو ortho، ميتا meta أو بارا para بالنسبة

للرابطة مع المجموعة "C-R⁷". وشريطة أن لا تشير أي من المجموعات R^3 ، R^4 ، R^5

و R^6 إلى هيدروجين hydrogen، يفضل أن يرتبط R^3 و R^5 في الموقع بارا para

ويفضل أن يرتبط R^4 و R^6 في الموقع أورثو ortho أو ميتا meta، والأكثر تفضيلاً في

الموقع ميتا meta. وإذا أشارت إحدى المجموعتين R^3 و R^4 وإحدى المجموعتين R^5

و R^6 إلى هيدروجين hydrogen، فإنه يفضل أن ترتبط المجموعة الأخرى في كل حالة

في الموقع ميتا meta أو بارا para، والأكثر تفضيلاً في الموقع بارا para. وإذا لم

تشر إحدى المجموعات R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 إلى هيدروجين hydrogen، وفقاً للاختراع،

فإن المركبات الوسيطة بالصيغة العامة ١ حيث تكون المجموعات R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6

التي لها نفس المعنى مفضلة بصفة خاصة.

وتوضح أمثلة التخليق الموصوفة لاحقاً في هذا البيان الاختراع الراهن بشكل

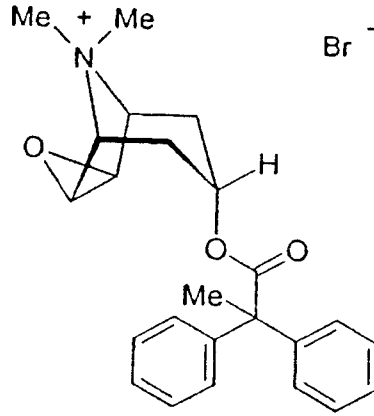
إضافي. غير أنه لا يقصد منها إلا أن تكون أمثلة على الإجراءات كتوضيح

للاختراع دون أن يقتصر الاختراع على موضوع البحث الموصوف على سبيل المثال.

المثال ١

٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونات-مثنوبروميد السكوبين

scopine 2,2-diphenylpropionate-methobromide



١-١ : كلوريد حمض ٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونيك 2,2-diphenylpropionic

acid chloride (أ٣)

أضيف ٥٢,٠٨ غم (٠,٣٣ مول) من كلوريد الأكسالييل oxalyl chloride ببطء نقطة نقطة إلى معلق من ٢٥,٠ غم (٠,١١ مول) من حمض ٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونيك 2,2-diphenylpropionic acid، ١٠٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane و ٤ قطرات من ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide عند ٢٠°م. وقلب المزيج لمدة ساعة واحدة عند ٢٠°م ولمدة نصف ساعة عند ٥٠°م. وأزيل المذيب بالتقطير واستخدم الركاك المتبقي في الخطوة التالية دون تنقية إضافية.

٢-١ : ٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونات السكوبين scopine 2,2-diphenylpropionate

(أ٤)

أذيب الركاك الذي حصل عليه من الخطوة ١-١ في ١٠٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane وعند ٤٠°م أضيف محلول من ٥١,٤٥ غم (٠,٣٣ مول) من السكوبين

scopine في ٢٠٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane نقطة نقطة. وقلب المعلق الناتج لمدة ٢٤ ساعة عند ٤٠°م ومن ثم رشح الراسب المتشكل بالسفط واستخلص الراشح حمضياً أولاً باستخدام الماء، ومن ثم باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مائي. وجعلت الأطوار المائية بعد مزجها قلوية باستخدام محلول كربونات صوديوم sodium carbonate مائي، استخلصت باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane، وجفف الطور العضوي فوق Na_2SO_4 ، وبخر حتى الجفاف ورسب الهيدروكلوريد hydrochloride من الركاز. ونقي المنتج عن طريق إعادة بلورته في أسيتونتريل acetonitrile.

معدل الإنتاج: ٢٠,٨٥ غم (=٤٧٪ من القيمة النظرية)

استشراب على طبقة رقيقة (TLC) thin large chromatography: قيمة Rf (معدل الانسياب rate of flow): ٠,٢٤ (بالتصويل باستخدام مزيج من ثن-بيوتانول sec-butanol/حمض فورميك formic acid/ماء بنسبة ٧٥ : ١٥ : ١٠)؛ درجة الانصهار: ٢٠٣-٢٠٤°م.

١-٣ : ٢،٢-ثنائي فينيل بروبيونات-مثنوبروميد السكوبين scopine 2,2-

diphenylpropionate-methobromide

مزج ١١,٩٨ غم (٠,٠٣٣ مول) من المركب (أ٤)، ٢١٠ مل من أسيتونتريل acetonitrile، ٧٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane و ٢٠,١٦ غم (٠,١ مول) من بروموميثان تركيزه bromomethane ٤٦,٩٢٪ في أسيتونتريل acetonitrile عند ٢٠°م وترك المزيج ليستقر لمدة ٣ أيام. وبخر المحلول حتى الجفاف وأعيد بلورة الركاز في أيزوبروبانول isopropanol.

معدل الإنتاج: ١١,٣٤ غم (= ٧٥٪ من القيمة النظرية)؛

درجة الانصهار: ٢٠٨-٢٠٩°م.

الصيغة التجريبية: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{xBr}$ (الوزن الجزيئي = ٤٥٨,٤)؛

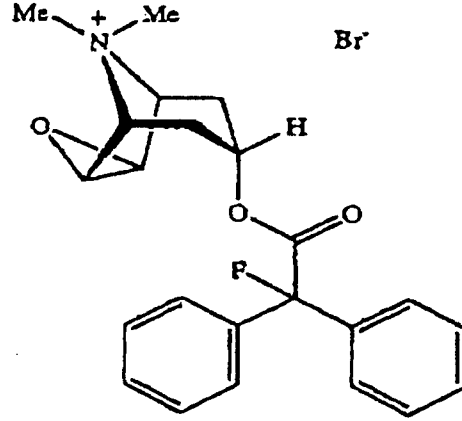
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٦٢,٨٩، H = ٦,١٦، N = ٣,٠٦

عملياً: C = ٦٢,٨٥، H = ٦,١٢، N = ٣,٠٧

المثال ٢

٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيل أسيتات-مثنوبروميد السكوبين

scopine 2-fluoro-2,2-diphenylacetate-methobromide



١-٢ بنزيلات السكوبين scopine Benzilate (أ٥)

تعرف عملية تحضير بنزيلات السكوبين scopine benzilate في التقنية. وتوصف في

نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٢/١٦٥٢٨.

٢-٢ : ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيل أسيتات سكوبين -scopine 2-fluoro-2,2-

(ب٤) diphenylacetate

برد ٢,٦٦ غم (٠,٠٢ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي مثيل أمينو كبريت ١٠
 dimethylaminosulphur trifluoride إلى الصفرة المئوي في ١٠ مل من ثنائي كلوروميثان
 dichloromethane وأضيف محلول من ٥,٤٨ غم (٠,٠١٥ مول) من بنزيلات السكوبين
 scopine benzilate (أ٥) في ١٠٠ مل من ثنائي كلوروميثان نقطة نقطة. ومن
 ثم قلب المزيج لمدة ٣٠ دقيقة إضافية عند الصفرة المئوي ولمدة ٣٠ دقيقة عند ٢٠°م. وأثناء
 التبريد مزج المحلول مع ماء، وأضيف NaHCO_3 لضبط درجة الحموضة من ٧-٨ وفصل
 الطور العضوي. واستخلص الطور المائي باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane،
 وغسلت الأطوار العضوية بعد مزجها باستخدام ماء، جففت فوق Na_2SO_4 وبخرت حتى
 الجفاف.

ورسب الهيدروكلوريد hydrochloride من الركاز وأعيدت بلورته في أسيتونتريل
.acetonitrile

معدل الإنتاج: ٦,٩٠ غم (= ٨٥٪ من القيمة النظرية)

درجة الانصهار: ٢٢٧-٢٣٠ م°

٣-٢ : ٢-فلورو-٢،٢-ثنائي فنيل أسيتات-مثنوبروميد السكوبين scopine 2-fluoro-

2,2-diphenylacetatemethobromide

تم مفاعلة ٢,٨٨ غم (٠,٠٠٧٨ مول) من القاعدة الحرة من بنزيل السكوبين
scopine benzilate بشكل مماثل للإجراء في الخطوة ١-٣. ونقي المنتج بإعادة بلورته في
أيزوبروبانول isopropanol.

معدل الإنتاج: ٢,٦٢ غم (= ٧٣٪ من القيمة النظرية)؛

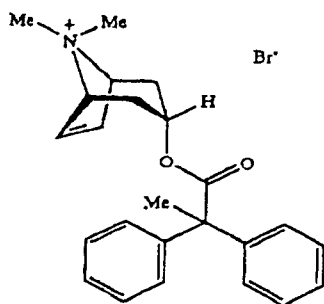
استشراب على طبقة رقيقة: قيمة Rf: ٠,٣١ (بالتصويل كما في الخطوة ١-٢)؛

درجة الانصهار: ١٣٠-١٣٤ م°

المثال ٣

٢،٢-ثنائي فنيل بروبيونات-مثنوبروميد التروينول

tropenol 2,2-diphenylpropionate-methobromide



١-٣ : ٢،٢-ثنائي فنيل بروبيونات المثل methyl 2,2-diphenylpropionate

(٣ب)

أضيف ٣٧,٦٠ غم (٠,٢٤٧ مول) من ١،٨-ديازا [٥.٤.٠] أنديسين (٧) ثنائي

٢٠ حلقي 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) نقطة نقطة إلى معلق من ٥٠,٨ غم

٥ (٠,٢٢٥ مول) من حمض ٢،٢-ثنائي فنيل بروبيونيك 2,2-diphenylpropionic و ٢٠٠ مل من أسيتونتريل acetonitrile عند ٢٠ م. وأضيف ٧٠,١٠ غم (٠,٤٩٤ مول) من يوديد الميثيل methyl iodide نقطة نقطة إلى المحلول الناتج خلال ٣٠ دقيقة. ومن ثم قلب المزيج طوال الليل عند ٢٠ م وبخر المذيب، استخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي إيثيل إيثر diethylether/ماء، غسل الطور العضوي باستخدام الماء، جفف فوق Na_2SO_4 وبخر حتى الجفاف.

معدل الإنتاج = ٤٨,٢٩ غم من ركاز لزج (٣٢) (= ٨٩٪ من القيمة النظرية).

٢-٣ : ٢،٢-ثنائي فنيل بروبيونات تروبينول 2,2-tropenol

(ج٤) diphenylpropionate

١٠ سخن ٤,٨٠ غم (٠,٠٢ مول) من ٢،٢-ثنائي فنيل بروبيونات الميثيل methyl 2,2-diphenylpropionate (٣ب)، ٢,٧٨ غم (٠,٠٢ مول) من التروبينول tropenol و ٠,٠٤٦ غم من الصوديوم sodium في صورة صهارة عند ٧,٥ كيلوباسكال (٧٥ ملي بار) لمدة ٤ ساعات فوق حمام من ماء يغلي، مع الرج من وقت لآخر. وبعد التبريد أذيت ركازات الصوديوم sodium باستخدام أسيتونتريل acetonitrile، بخر المحلول حتى الجفاف واستخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان dichloromethane/ماء. وغسل الطور العضوي باستخدام ماء، جفف فوق MgSO_4 وبخر حتى الجفاف.

ورسب من الركاز المركب (ج٤) في صورة هيدروكلوريد hydrochloride وأعيد بلورة هذا المركب في أسيتون acetone.

معدل الإنتاج: ٥,١٣ غم (= ٦٧٪ من القيمة النظرية)؛

٢٠ استشراب على طبقة رقيقة: قيمة Rf: ٠,٢٨ (بالتصويل باستخدام مزيج من

ثن-بيوتانول sec-butanol/حمض فورميك formic acid/ماء بنسبة ٧٥ : ١٥ : ١٠)؛

درجة الانصهار: ١٣٤-١٣٥ م.

٣-٣ : ٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونات-مثنوبروميد التروبينول-2,2-tropenol

diphenylpropionate-methobromide

تم مفاعلة ٢,٢٠ غم (٠,٠٠٦ مول) من المركب (٤ج) بشكل مماثل للكيفية الموصوفة في المثال ١، الخطوة ١-٣. ورشحت البلورات المتشكلة بالسفط، غسلت باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane، جففت ومن ثم أعيد بلورتها في مزيج من ميثانول methanol/ثنائي إيثر diethylether.

معدل الإنتاج: ١,٨٤ غم (= ٦٦٪ من القيمة النظرية)؛

استشراب على طبقة رقيقة: قيمة Rf: ٠,١١ (بالتصويل كما في الخطوة ١-٢)؛

درجة الانصهار: ٢٢٢-٢٢٣ م°.

الصيغة التجريبية: $C_{24}H_{28}NO_2 \cdot xBr$ (الوزن الجزيئي = ٤٤٢,٤)؛

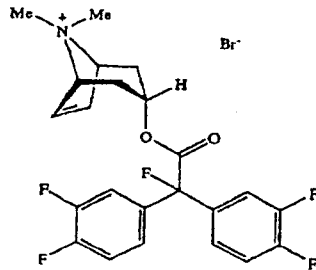
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٦٥,١٦، H = ٦,٣٨، N = ٣,١٧

عملياً: C = ٦٥,٤٥، H = ٦,٢٩، N = ٣,١٦.

المثال ٤

٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي(٣، ٤-ثنائي فلوروفنيل) أسيتات-مثنوبروميد التروبينول

tropenol 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl) acetate-methobromide



١-٤ : ٣، ٣، ٤، ٤-رباعي فلوروبنزيلات الإيثيل-3,3',4,4'-ethyl

(٣ج) tetrafluorobenzilate

حضرت مادة غرينيار Grignard المفاعلة من ٢,٤٢ غم (٠,٠٩٢ مول) من رقائق

مغنيسيوم magnesium، حبيبات قليلة من اليود iodine و١٧,٠٨ غم (٠,٠٩٢ مول) من

١-برومو-٣، ٤-ثنائي فلورو-بنزين 1-bromo-3,4-difluoro-benzene في ١٠٠ مل من رباعي

هيدروفوران (THF) tetrahydrofuran عند ٥٠°م. وبعد إضافة جميع الهاليد halide، قلب المزيج لمدة ساعة إضافية. وأضيفت مادة غرينيار المفاعلة التي تم الحصول عليها نقطة نقطة إلى ١٨,٨١ غم (٠,٠٨٨ مول) من ٣, ٤-ثنائي فلوروفنيل غلايوكسيلات الإثيل ethyl 3,4-difluorophenylglyoxylate في ٨٠ مل من THF عند درجة حرارة من ١٠-١٥°م. وقلب المزيج الذي تم الحصول عليه لمدة ساعتين عند ٥°م.

و صب المعلق الأبيض في ثلج-حمض كبريتيك sulphuric acid للمعالجة، واستخلص باستخدام أسيتات الإثيل ethyl acetate، وغسل الطور العضوي بالماء، جفف فوق $MgSO_4$ وبخر حتى الجفاف. ونقي المنتج الخام بالاستشراب العمودي column chromatography (بالتصويل باستخدام تولوين toluene).

معدل الإنتاج: ١٠,٨٠ غم من الزيت (١) (= ٣٨٪ من القيمة النظرية)

٢-٤ : ٣, ٣, ٤, ٤-رباعي فلوروبنزيلات تروبينول -tropenol 3,3',4,4'

(ب) tetrafluorobenzilate

سخن ٤,٢٧ غم (٠,٠١٣ مول) من ٣, ٣, ٤, ٤-رباعي فلوروبنزيلات الإثيل ethyl 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilate (٣ج)، ١,٨١ غم (٠,٠١٣ مول) من تروبينول tropenol و ٠,٠٣ غم من الصوديوم sodium في صورة صهارة عند ٧,٥ كيلوباسكال (٧٥ ملي بار) لمدة ٤ ساعات فوق حمام من ماء يغلي، مع الرج من وقت إلى آخر. وبعد التبريد أذابت ركازات الصوديوم sodium باستخدام أسيتونتريل acetonitrile وبُخر المحلول حتى الجفاف واستخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان dichloromethane/ماء. وغسل الطور العضوي بالماء، جفف فوق $MgSO_4$ وبخر حتى الجفاف.

ومزج الركاز المتبقي مع مزيج من ثنائي إيثيل إيثر diethylether/إيثر بترولي petroleum etherl بنسبة ٩:١، ورشح بالسفط وغسل.

معدل الإنتاج: ٢,٥٠ غرام (= ٦٤٪ من القيمة النظرية)؛

TLC: قيمة R_f : ٠,٢٩ (بالتصويل باستخدام مزيج من ثن-بيوتانول

sec-butanol/حمض فورميك formic acid/ماء بنسبة ٧٥:١٥:١٠)؛

درجة الانصهار: ١٤٧-١٤٨°م.

٣-٤ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٣, ٤-ثنائي فلوروفنيل) أسيتات

التروبينول (٤د) tropenol 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)-acetate

وضع ٢,٦٦ غم (٠,٠١٢ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي-(٢-مثنوكسي إيثيل)-أمينو
كبريت dichloromethane وأضيف محلول من ٠,٠١ مول من المركب (٥ب) في ٦٥ مل من ثنائي
كلوروميثان dichloromethane نقطة نقطة عند درجة حرارة تراوحت من ١٥-٢٠ م خلال
٢٠ دقيقة.

وقلب المزيج لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الجو المحيط، برد إلى درجة الصفر
المئوي ومزج بحذر مع ٨٠ مل من الماء مع التقليب. ثم ضبطت درجة حموضة المزيج إلى
٨ باستخدام محلول NaHCO_3 مائي وفصل الطور العضوي، واستخلص الطور المائي مرة
أخرى باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane وغسلت الأطوار العضوية بعد مزجها
بالماء، جففت فوق MgSO_4 وبخرت حتى الجفاف. ورسب الهيدروكلوريد hydrochloride
وأعيدت بلورته في مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ثنائي إيثيل إيثر diethylether.
معدل الإنتاج: ٢,٦٠ غم من البلورات البيضاء (= ٥٧٪ من القيمة النظرية)
درجة الانصهار: ٢٣٣ م.

٤-٤ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٣, ٤-ثنائي فلوروفنيل) أسيتات-

مثنوبروميد التروبينول (٤د) tropenol 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)

acetate-methobromide

تمت مفاعلة ٢,٢٠ غم (٠,٠٠٥٢ مول) من المركب (٤د) بشكل مماثل لطريقة المثال
١، الخطوة ١-٣. ورشحت البلورات المتشكلة بالسفط، غسلت باستخدام ثنائي كلوروميثان
dichloromethane، وجففت ثم أعيدت بلورتها في مزيج من ميثانول/methanol/ثنائي إيثيل إيثر
diethylether.

معدل الإنتاج: ١,٩٥ غم (= ٧٢٪ من القيمة النظرية)

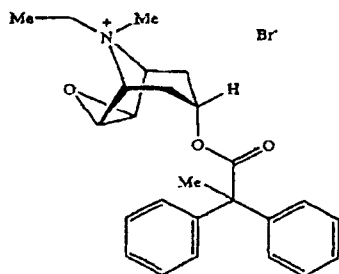
TLC: قيمة Rf: ٠,١٧ (بالتصويل باستخدام مزيج من ع-بيوتانول
n-butanol/ماء/حمض فورميك formic acid (مركز)/أسيتون/ثنائي كلوروميثان
dichloromethane بنسبة ٣٦, ١٥, ١٥, ١٥)؛
درجة الانصهار: ٢٤٧° م.

الصيغة التجريبية: $C_{23}H_{21}F_5NO_2xBr$ (الوزن الجزيئي = ٥١٨,٣)؛
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٥٣,٣٠؛ H = ٤,٠٨؛ N = ٢,٧٠.
عملياً: C = ٥٣,٢٢؛ H = ٤,١٩؛ N = ٢,٦٩.

المثال ٥

٢, ٢-ثنائي فنييل بروبيونات-إثيل بروميد السكوبين

scopine 2,2-diphenylpropionate-ethylbromide



مزج ١,٨١ غم (٠,٠٠٥ مول) من المركب (١٤)، ٣٥ مل من أسيتونتريل acetonitrile
و ١,٦٤ غم (٠,٠١٥ مول) من إثيل بروميد ethylbromide عند ٢٠° م. وترك المزيج ليستقر
لمدة ثلاثة أيام. وبخر المحلول حتى الجفاف وأعيدت بلورة الركاز في إيثانول ethanol.

معدل الإنتاج = ١,٣٨ غم (= ٥٨٪ من القيمة النظرية)؛

درجة الانصهار: ٢٠٨-٢٠٩° م.

TLC: قيمة Rf: ٠,٣٣ (بالتصويل كما في الخطوة ١-٢)؛

درجة الانصهار: ٢١٠-٢١١° م.

الصيغة التجريبية: $C_{25}H_{30}NO_3xBr$ (الوزن الجزيئي = ٤٧٢,٤٢)؛

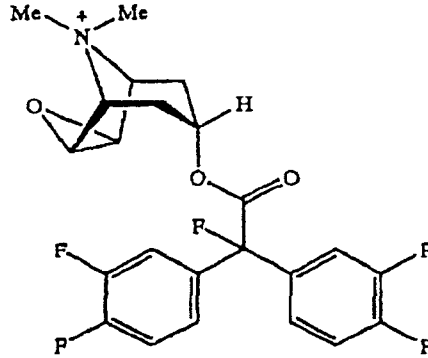
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٦٣,٥٦؛ H = ٦,٤٠؛ N = ٢,٩٦.

عملياً: C = ٦٣,٤٩؛ H = ٦,٢٤؛ N = ٢,٨٨.

المثال ٦

٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٣, ٤-ثنائي فلوروفنيل) أسيتات-مثنوبروميد السكوبين

scopine 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)acetate methobromide



١-٦ : ٣, ٣', ٤, ٤'-رباعي فلوروبنزيلات السكوبين scopine 3,3',4,4'

(ج٥) tetrafluorobenzilate

سخن ٣,٦١ غم (٠,٠١١ مول) من ٣, ٣', ٤, ٤'-رباعي فلوروبنزيلات الإثيل ethyl 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilate (ج٣)، ١,٧١ غم (٠,٠١١ مول) من السكوبين scopine و ٠,٠٣ غم من الصوديوم sodium في صورة صهارة عند ٧,٥ كيلوباسكال (٧٥ ملي بار) لمدة ٤ ساعات فوق حمام من ماء يغلي، مع الرج من وقت إلى آخر. وبعد التبريد أذيبت ركازات الصوديوم sodium باستخدام أسيتونتريل acetonitrile وبخُر المَطول حتى الجفاف واستخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان dichloromethane/ماء. وغسل الطور العضوي بالماء، وجفف فوق $MgSO_4$ وبخُر حتى الجفاف. ومزج الركاز المتبقي مع مزيج من ثنائي إيثيل إيثر diethylether/إيثر ether بترولي بنسبة ١:٩، ورشح بالسفط وغسل.

معدل الإنتاج = ١,٧٥ غم (= ٣٦٪ من القيمة النظرية)؛

درجة الانصهار: ١٧٨-١٧٩ م°.

٢-٦ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٣, ٤-ثنائي فنيل) أسيتات السكوبين

(٤هـ) scopine 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)acetate

تمت مفاعلة ٠,٦ مل (٠,٠٠٣٣ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي (٢-
 مثنوكسي إيثيل)-أمينو كبريت bis-(2-methoxyethyl)-aminosulphur trifluoride مع
 ١,٢ غم (٠,٠٠٢٨ مول) من المركب (ج-٥) بطريقة مماثل لطريقة المثال ٤,
 الخطوة ٤-٣.

معدل الإنتاج = ١,١٥ غم من زيت عديم اللون (= ٩٥٪ من القيمة النظرية)

٣-٦ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٣, ٤-ثنائي فنيل) أسيتات-

مثنوبروميد السكوبين-3,4-bis(2-fluoro-2,2-scopine

difluorophenyl)acetate methobromide

تمت مفاعلة ١,١٥ غم (٠,٠٠٢٦ مول) من المركب (٤هـ) و ١,٥ غم
 (٠,٠٠٧٩) من محلول بروميد ميثيل methyl bromide تركيزه ٥٠٪ بطريقة مماثلة
 لطريقة المثال ١, الخطوة ١-٣. ورشحت البلورات المتشكلة بالسفط, غسلت
 باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane, جففت ثم أعيدت بلورتها في أسيتون
 acetone. ١٥

معدل الإنتاج: ٠,٨٨ غم (= ٦٣٪ من القيمة النظرية)

TLC: قيمة Rf: ٠,٢٧ (بالتصويل باستخدام مزيج من ع-بيوتانول
 n-butanol/ماء/حمض فورميك formic acid (مركز)/أسيتون/acetone/ثنائي كلوروميثان
 dichloromethane بنسبة ٣٦, ١٥, ١٥, ١٥, ٥)؛

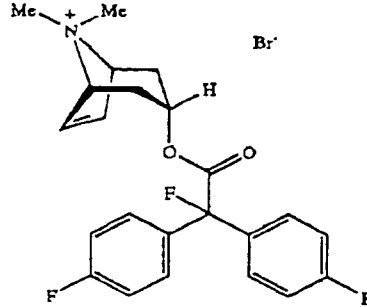
درجة الانصهار: ٢١٢°م. ٢٠

الصيغة التجريبية: $C_{23}H_{21}F_5NO_3 \cdot xBr$ (الوزن الجزيئي = ٥٣٥,٣٣).

المثال ٧

٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-ثنائي فنيل) أسيتات-مثنوبروميد التروينول

tropolol 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)acetatemethobromide



١-٧ : ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيلات المثيل methyl 4,4'-difluorobenzilate (د٣)

١-٣-١ : حمض ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيليك 4,4'-difluorobenzilic acid

أضيف عند حوالي ١٠٠ م^١ ملحول من ٢٤,٦٢ غم (٠,١ مول) من ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيل 4,4'-difluorobenzil في ٢٥٠ مل من ديوكسان dioxane نقطة نقطة إلى محلول من ٤٩,٩٩ غم (١,٢٥ مول) من رقائق NaOH في ٣٠٠ مل من الماء وقلب لمدة ساعتين. وأزيل مقدار كبير من الديوكسان dioxane بالتقطير واستخلص المحلول المائي المتبقي باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane. وعندما جعل المحلول المائي حامضياً باستخدام حمض الكبريتيك sulphuric acid, تشكل راسب رشح بالسفط, غسل وجفف. واستخلص الراشح باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane, وجفف الطور العضوي فوق Na₂CO₄ وبخر حتى الجفاف.

١٥ معدل الإنتاج: ٢٥,٠١ غم (= ٩٥٪ من القيمة النظرية)؛

درجة الانصهار: ١٣٣-١٣٦ م^١.

٢-١-٧ : ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيلات المثيل methyl 4,4'-difluorobenzilate

أضيف ٢٥,٠ غم (٠,٠٩٥ مول) من حمض ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيليك 4,4'-difluorobenzilic acid إلى محلول إيثوكسيد صوديوم sodium ethoxide محضر جديداً يحتوي على ٢,١٧ غم (٠,٠٩٥ مول) من الصوديوم sodium و ٢٠٠ مل من الإيثانول ethanol

عند ٢٠ م° وقلب لمدة ٣ ساعات. ويخر المحلول حتى الجفاف, وأذيب الركاز في N,N-ثنائي مثيل فورماميد N,N-dimethylformamide (DMF), وأضيف ٢٢,٥٧ غم (٠,١٦ مول) من يوديد الميثيل methyl iodide نقطة نقطة عند ٢٠ م° وقلب المزيج لمدة ٢٤ ساعة. وعولج ونقي بطريقة مماثلة لطريقة معالجة وتنقية المركب (٣ب).

معدل الإنتاج = ٢١,٠٦ غم من المركب (١١) (= ٨٠٪ من القيمة النظرية).

٢-٧ : ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيلات التروبينول tropenol 4,4'-difluorobenzilate (د٥)

تمت مفاعلة ١١,١٣ غم (٠,٠٤ مول) من ٤,٤-ثنائي فلوروبنزيلات الميثيل methyl 4,4'-difluorobenzilate (د٣) و ٥,٥٧ غم (٠,٠٤ مول) من التروبينول tropenol مع ٠,٠٩ غم من الصوديوم sodium بطريقة مماثلة لطريقة المثال ٣, الخطوة ٣-٢. وأعيدت بلورة الناتج في أسيتونتريل acetonitrile.

معدل الإنتاج: ١٠,٤٣ غم (= ٦٢٪ من القيمة النظرية)؛

درجة الانصهار: ٢٣٣-٢٣٥ م°.

٣-٧ : ٢-٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-فلوروفينيل) أسيتات التروبينول tropenol 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)acetate (و٤)

تمت مفاعلة ٢,٩٤ غم (٠,٠١٣ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي-(٢-مثنوكسي إيثيل)-أمينو كبريت bis-(2-methoxyethyl)-aminosulphur trifluoride مع ٣,٨٥ غم (٠,٠١ مول) من المركب (د٥) بطريقة مماثلة لطريقة المثال ٤, الخطوة ٣-٤ في ١٠٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane. وأعيدت بلورة الناتج في أسيتونتريل acetonitrile في صورة الهيدروكلوريد hydrochloride الخاص به.

معدل الإنتاج: ٢,٩٣ غم (= ٦٩٪ من القيمة النظرية).

٤-٧ : ٢-٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-فلوروفينيل) أسيتات-مثنوبروميد التروبينول tropenol 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl) acetate-methobromide

تمت مفاعلة ٢,٦ غم (٠,٠٠٦٧ مول) من المركب (و٤) و ١,٩ غم (٠,٠٠٧٩ مول) من محلول ميثيل بروميد methylbromide تركيزه ٥٠٪ بطريقة مماثلة لطريقة المثال ١, الخطوة ٣-١ ورشحت البلورات المتكونة بالسفط, غسلت باستخدام ثنائي كلوروميثان

dichloromethane, وجففت ثم أعيدت بلورتها في مزيج من ميثانول/methanol/ثنائي إيثيل إيثر
.diethylether

معدل الإنتاج: ٢,٨٢ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٨٧٪ من القيمة النظرية)؛

TLC: قيمة Rf: ٠,٥٥ (بالصوئل وفقاً للمثال ١, الخطوة ١-٢)؛

درجة الانصهار: ٢٣٠-٢٣١ م°.

الصيغة التجريبية $C_{23}H_{23}F_3NO_2 \cdot xBr$ (الوزن الجزيئي = ٤٨٢,٣٤)؛

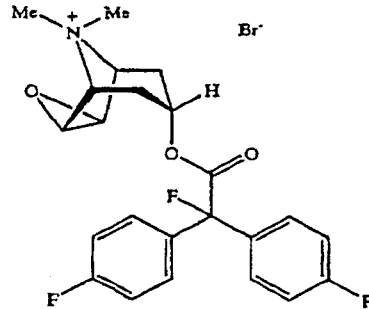
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٥٧,٢٧, H = ٤,٨١, N = ٢,٩٠

عملياً: C = ٥٧,١٥, H = ٤,٨٤, N = ٢,٩٦.

المثال ٨

٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-فلوروفينيل) أسيتات-مثنوبروميد السكوبين

scopine 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)acetate methobromide



٨-١: ٤, ٤'-ثنائي فلوروبنزيلات السكوبين seopine 4,4'-difluorobenzilate (٥٥-)

تم تعليق ٤,٢٢ غم (٠,٠١ مول) من ٤, ٤'-ثنائي فلوروبنزيلات التروبينول

tropenol 4,4'-difluorobenzilate (د) في ٨٠ مل من DMF. وعند درجة حرارة داخلية بلغت

حوالي ٤٠ م° أضيف محلول من ٢,٥٧ غم (٠,٠٢٧٣ مول) من H_2O_2 سيوريا في ٢٠ مل من

الماء، مع ٠,٢ غم (٠,٠٠١١ مول) من أكسيد الفناديوم (V) vanadium-(V)-oxide وقلب

المزيج الناتج لمدة ٤,٥ ساعة عند ٦٠ م°. وبعد التبريد إلى ٢٠ م°, رشح الراسب المتشكل

بالسقط، وضبطت درجة حموضة الراشح إلى قيمة بلغت ٣ باستخدام حمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid تركيزه ٤ عياري ومزج مع $Na_2S_2O_5$ مذاب في الماء. وبخر المحلول

الأخضر الناتج حتى الجفاف, واستخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان dichloromethane/ماء. وجعل الطور المائي الحمضي قاعدياً باستخدام Na_2CO_3 , استخلص باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane وجفف الطور العضوي فوق Na_2SO_4 وركز.

ثم أضيف ٠,٥ مل من كلوريد الأسيتيل acetylchloride عند حوالي ١٥ م° وقلب لمدة ساعة ونصف. وبعد استخلاصه باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه ٠,١ عياري جعل الطور المائي قاعدياً, استخلص باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane, وجفف الطور العضوي فوق Na_2SO_4 وبخر حتى الجفاف. وتم ترسيب الهيدروكلوريد hydrochloride من الركاز وأعيدت بلورته في مزيج من ميثانول methanol/ثنائي إيثيل إيثر diethylether.

معدل الإنتاج: ٣,٦١ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٧٨٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ٢٤٣-٢٤٤ م°.

٢-٨ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-فلوروفينيل) أسيتات سكوبين scopine 2-fluoro-2,2-
bis(4-fluorophenyl)acetate (ز)

تمت مفاعلة ١,٤٨ غم (٠,٠٠٦٧ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي- (٢-مئوكسي إيثيل)-أمينو كبريت trifluoride bis-(2-methoxyethyl)-aminosulphur مع ٢,٠ غم (٠,٠٠٥ مول) من المركب (٥هـ) بطريقة مماثلة لطريقة المثال ٤, الخطوة ٣-٤ في ٨٠ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane. وأعيدت بلورة الناتج في إيثانول ethanol في صورة الهيدروكلوريد hydrochloride الخاص به.

معدل الإنتاج: ٢,٠٧ غم (= ٩٤٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ٢٣٨-٢٣٩ م°.

٣-٨ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي (٤-فلوروفينيل) أسيتات-مئوبروميد السكوبين
scopine 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl) acetate-methobromide

تمت مفاعلة ١,٦ غم (٠,٠٠٤ مول) من المركب (ز) و ١,١٤ غم (٠,٠٠٧٩ مول) من محلول مثيل بروميد methylbromide تركيزه ٥٠٪ بطريقة مماثلة لطريقة المثال ١,

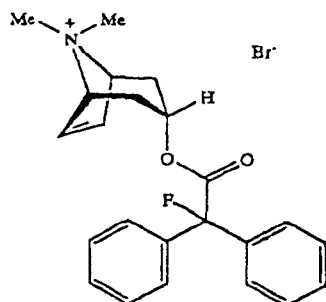
الخطوة ١-٣ ورشحت البلورات المتشكلة بالسفط، غسلت باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane، وجففت ثم أعيدت بلورتها في أسيتونتريل acetonitrile. معدل الإنتاج: ١,٦٥ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٦١٪ من القيمة النظرية) TLC: قيمة Rf: ٠,٢٥ (بالتصويل وفقاً للمثال ١، الخطوة ١-٢)؛ درجة الانصهار: ٢١٣-٢١٤ م°.

الصيغة التجريبية $C_{23}H_{23}F_3NO_3 \cdot xBr$ (الوزن الجزيئي = ٤٩٨,٣٤)؛ التحليل العنصري: نظرياً: C = ٥٥,٤٣، H = ٤,٦٥، N = ٢,٨١ عملياً: C = ٥٤,٤٦، H = ٤,٦٧، N = ٢,٨٠.

المثال ٩

٢-فلورو-٢،٢-ثنائي فنيل أسيتات -مثوبروميد التروبينول

tropenol 2-fluoro-2,2-diphenylacetate methobromide



١-٩ : بنزيلات التروبينول tropenol benzilate (٥)

تكون بنزيلات التروبينول tropenol benzilate وعمليات لتحضيره معروفة في طلب

براءة الاختراع الدولي رقم ٩٢/٩١٦٥٢٨.

٢-٩ : ٢-فلورو-٢،٢-ثنائي فنيل أسيتات التروبينول tropenol 2-fluoro-2,2-

diphenylacetate (٤ ح)

تمت مفاعلة ١٥,٨٦ مل (٠,٠٨٦ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي- (٢-مثوكسي

إثيل)-أمينو كبريت bis-(2-methoxyethyl)-aminosulphur trifluoride مع ٢٥ غم (٠,٠٧٢ مول)

من المركب (٥) بطريقة مماثلة لطريقة المثال ٤، الخطوة ٣-٤ في ٤٨٠ مل من

الكلوروفورم chloroform. وأعيدت بلورة الناتج في أسيتون acetone في صورة الهيدروكلوريد hydrochloride الخاص به.

معدل الإنتاج: ١٨,٦ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٦٧٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ١٨١-١٨٢ م°.

٥ ٣-٩ : ٢-فلورو-٢,٢-ثنائي فنيل-أسيتات-مئوبروميد التروبينول tropenol 2-fluoro-

2,2-diphenyl-acetate methobromide

تمت مفاعلة ١١,١٢ غم (٠,٠٣٢ مول) من المركب (٤ح) و ١٨,٢٣ غم (٠,٠٩٦ مول) من محلول مئيل بروميد methylbromide تركيزه ٥٠٪ بطريقة مماثلة لطريقة المثال ١, الخطوة ١-٣. وأعيدت بلورة البلورات المتشكلة في أسيتونتريل acetonitrile.

معدل الإنتاج: ١١,٩١ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٨٣٪ من القيمة النظرية)

TLC: قيمة Rf: ٠,٤ (بالتصويل وفقاً للمثال ٤, الخطوة ٤-٤)؛

درجة الانصهار: ٢٣٨-٢٣٩ م°.

الصيغة التجريبية $C_{23}H_{25}FNO_2xBr$ (الوزن الجزيئي = ٤٤٦,٣٦)؛

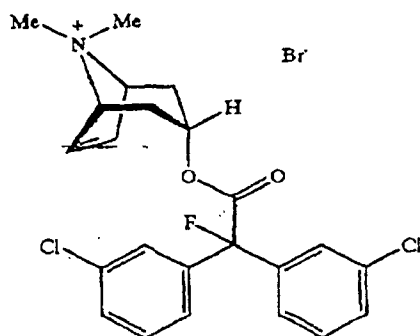
التحليل العنصري: نظرياً: C = ٦١,٨٩, H = ٥,٦٥, N = ٣,١٤

عملياً: C = ٦٢,٠٤, H = ٥,٦٢, N = ٣,١٧.

١٠ المثال

٢-فلورو-٢,٢-(٣-كلوروفنيل) أسيتات-مئوبروميد التروبينول

tropenol 2-fluoro-2,2-(3-chlorophenyl) acetate -methobromide



١-١٠ : ٣,٣-ثنائي كلوروبنزيلات المثيل methyl 3,3'-dichlorobenzilate (٥٣هـ)

١-١-١٠ : ٣,٣-ثنائي كلوروبنزيل 3,3'-dichlorobenzil:

أضيف ١٠٠ مل من إيثانول ethanol يستخدم عند درجة حرارة الجو المحيط و ٥٠,٠ غم (٠,٣٥٦ مول) من ٣-كلوروبنزالدهيد 3-chlorobenzaldehyde و ٤,٥٤ غم (٠,٠١٨ مول) من بروميد ٣-إيثيل-٥-(٢-هيدروكسي إيثيل)-٤-مethylthiazolium bromide ثم أضيف ١٠,٧ غم (٠,١١ مول) من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine نقطة نقطة. وسخن المزيج عند حرارة الترجيع لمدة ٣ ساعات وبخر حتى الجفاف. وأذيب الركاز في أسيتات الإيثيل ethyl acetate واستخلص باستخدام ماء, بيروكبريتات الصوديوم sodium pyrosulphite في ماء ومحلول Na_2CO_3 وبعد التجفيف فوق MgSO_4 بخر حتى الجفاف. وأعيد بلورة المنتج الذي تم الحصول عليه في أيزوبروبانول isopropanol وإيثر بترولي petroleum ether.

معدل الإنتاج: ١٣,٢ غم من بلورات بيضاء اللون (= ١٣٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ٦٩-٧٠ م°.

أذيب ١٣,٠ غم من أسيلوين acyloin تم الحصول عليه في ٤٦٠ مل من أسيتونتريل acetonitrile عند درجة حرارة الغرفة, وأضيف ٠,٠٨٦٧ غم من أوكسي ثلاثي كلوريد الفناديوم-(V) vanadium-(V)-oxytrichloride وأكسجين oxygen. وبعد مرور ساعة ونصف بخر المحلول حتى الجفاف, استخلص باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate والماء بالإضافة إلى محلول Na_2CO_3 , جفف فوق MgSO_4 وبخر حتى الجفاف. وقلب الركاز المتبقي مع إيثر بترولي petroleum ether/أسيتات الإيثيل ethyl acetate بنسبة ٥:٩٥

معدل الإنتاج: ١٢,٥٩ غم من بلورات صفراء اللون (= ٩٧٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ١١٦-١١٧ م°.

١-١-٢ : حمض ٣,٣-ثنائي كلوروبنزليك 3,3'-dichlorobenzilic acid

وضع ٥١,٤٥ غم (١,٢٨٦ مول) من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide في ١٠٠٠ مل ماء في حمام من ماء يغلي مع التقليب وأضيف محلول من ٢٨,٥ غم (٠,١٠٢ مول) من ٣,٣-ثنائي كلوروبنزيل 3,3'-dichlorobenzil في ٧٠٠ مل ديوكسان

dioxane نقطة نقطة ثم قلب لمدة ساعة إضافية. وبعد التبريد بخر الديوكسان dioxane، وخفف الركاز بالماء واستخلص باستخدام ثنائي إيثيل إيثر diethylether. وحمض الطور العضوي، واستخلص باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane، وجفف فوق $MgSO_4$ ، وبخر حتى الجفاف.

معدل الإنتاج: ٣٢,٧ غم (= ٧١٪ من القيمة النظرية).

١-١-٣ : ٣، ٣-ثنائي كلوروبنزيلات المثل methyl 3,3'-dichlorobenzilate

حضر محلول من إيثوكسيد الصوديوم sodium ethoxide، من ١٠٠ مل من إيثانول ethanol و ١,٩٧ غم (٠,٠٨٥٥ مول) من الصوديوم sodium، وأضيف ٢٦,٦ غم (٠,٠٨٥٥ مول) من حمض ٣، ٣-ثنائي كلوروبنزيليك 3,3'-dichlorobenzilic acid في ٥٠ مل من إيثانول ethanol نقطة نقطة. ثم قلب المزيج لمدة ٤ ساعات عند درجة حرارة الجو المحيط. وبعد إزالة المذيب بالتقطير أذيب الركاز في ١٥٠ مل من DMF وأضيف ٢٤,٢٧ غم (٠,١٧١ مول) من يوديد المثل methyl iodide نقطة نقطة، ثم قلب لمدة ٢٤ ساعة إضافية. أثناء التبريد باستخدام الثلج، أضيف ٣٠٠ مل ماء و ٢٠٠ مل من ثنائي إيثيل إيثر diethylether نقطة نقطة، وفصلت الأطوار، واستخلص الطور المائي باستخدام ثنائي إيثيل إيثر diethylether، ثم غسلت الأطوار العضوية باستخدام محلول من Na_2SO_4 وأضيف الماء مع التحريك حتى تعادل. وبعد تجفيفها فوق Na_2CO_3 بخر المزيج حتى الجفاف.

معدل الإنتاج: ٢٢,٩١ غم من زيت أصفر (= ٨٢٪ من القيمة النظرية)

١-٢ : ٣، ٣-ثنائي كلوروبنزيلات التروبينول Tropolol 3,3'-dichlorobenzilate (٥ز)

سخن مزيج من ٢٢,٩ غم (٠,٠٧٤ مول) من ٣، ٣-ثنائي كلوروبنزيلات المثل methyl 3,3'-dichlorobenzilate (٣هـ)، ١٥,٣٧ غم (٠,١١ مول) من التروبينول tropenol و ٠,١٧ غم من الصوديوم sodium لمدة ٤ ساعات في صورة صهارة فوق حمام من ماء يغلي عند ٧,٥ كيلوباسكال (٧٥ ملي بار) مع التحريك من وقت لآخر. وبعد التبريد أذيب ركازات الصوديوم باستخدام أسيتونتريل acetonitrile، بخر المحلول حتى الجفاف واستخلص الركاز باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان dichloromethane/ماء. وغسل الطور العضوي

باستخدام ماء، جفف فوق $MgSO_4$ وبخر حتى الجفاف. وأعيد بلورة المنتج في أسيتونتريل
acetonitrile في صورة الهيدروكلوريد hydrochloride الخاص به.

معدل الإنتاج: ١٦,٨٣ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٥٠٪ من القيمة النظرية)؛
درجة الانصهار: ١٨٤-١٨٥ م°.

٥ ١٠-٣ : ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٣-كلوروفنيل) أسيتات التروبينول Tropenol 2-fluoro-

(ط٤) 2,2-bis(3-chlorophenyl)acetate

استخدم ١,٤٨ غم (٠,٠٠٦٧ مول) من ثلاثي فلوريد ثنائي-(٢-مئوكسي إيثيل)-أمينو
كبريت bis-(2-methoxyethyl)-aminosulphur trifluoride في ١٠ مل من ثنائي كلوروميثان
dichloromethane خلال ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة من ١٥-٢٠ م° وأضيف محلول من
٢,٠٩ غم من المركب (ز) في ٦٥ مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane نقطة نقطة.
١٠ وقلب المزيج لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الجو المحيط، وبرد إلى درجة الصفر
المئوي. ومزج بحذر مع ٨٠ مل ماء مع التقليل. ثم ضبطت درجة حموضة المزيج بحذر إلى
٨ باستخدام محلول $NaHCO_3$ مائي، وفصل الطور العضوي، واستخلص الطور المائي مرة
أخرى باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane، وغسلت الأطوار العضوية بعد مزجها
١٥ بالماء، وجففت فوق $MgSO_4$ وبخرت حتى الجفاف. ورسب الهيدروكلوريد hydrochloride
وأعيد بلورته في مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ثنائي إيثيل إيثر
diethylether.

معدل الإنتاج: ١,٢٠ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٥٣٪ من القيمة النظرية)
درجة الانصهار: ١٣٦-١٣٧ م°.

٢٠ ١٠-٤ : ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٣-كلوروفنيل) أسيتات-مئوبروميد التروبينول tropenol 2-fluoro-

2-fluoro-2,2-bis(3-chlorophenyl)acetate-me thobromide

تم مفاعلة ١,٠ غم (٠,٠٠٢ مول) من المركب (ح٤) بطريقة مماثلة لطريقة المثال ١،
الخطوة ١-٣. ورشحت البلورات المتشكلة بالسفط، غسلت باستخدام ثنائي كلوروميثان
dichloromethane، جففت وأعيدت بلورتها في مزيج من ميثانول/methanol/ثنائي إيثيل إيثر
٢٥ diethylether.

معدل الإنتاج: ٠,٨٢ غم من بلورات بيضاء اللون (= ٨٠٪ من القيمة النظرية)؛
 TLC: قيمة Rf: ٠,١٤ (بالتصويل باستخدام مزيج من عـ بيوتانول
 n-butanol/ماء/حمض فورميك formic acid (مركز)/أسيتون acetone/ثنائي كلوروميثان
 dichloromethane بنسبة ٣٦، ١٥، ١٥، ١٥، ٥)؛
 درجة الانصهار: ١٨٠-١٨١ م°

الصيغة الجزيئية: $C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2xBr$ (الوزن الجزيئي = ٥١٥,٢٥).

وكما وجد، تتميز المركبات بالصيغة العامة ١ بتعدد استعمالها في الاستخدام العلاجي.
 وينبغي أن يذكر بصفة خاصة تلك التطبيقات التي يفضل أن تستخدم فيها المركبات بالصيغة ١
 وفقاً للاختراع على أساس فعاليتها الصيدلانية بصفقتها عوامل مضادة لإفراز الكولين
 anticholinergics. وتشمل هذه التطبيقات، على سبيل المثال، معالجة الربو asthma أو COPD
 (داء الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease). ويمكن أيضاً استخدام
 المركبات بالصيغة العامة ١ لمعالجة بطء القلب الجيبي الذي يحثه العصب الحائر
 vagally induced sinus bradycardia ولمعالجة اضطرابات نظم القلب heart rhythm disorder.
 وبشكل عام، يمكن أيضاً استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة التقلصات spasms، مثلاً،
 في القناة الهضمية gastrointestinal tract، بفائدة علاجية. ويمكن أيضاً استخدامها في معالجة
 التقلصات في القناة البولية urinary tract ومن اضطرابات الحيض menstrual disorder، على
 سبيل المثال. ومن مجالات دواعي الاستعمال المذكورة أعلاه، تعد معالجة الربو وCOPD
 باستخدام المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع ذات أهمية خاصة.

ويمكن استخدام المركبات بالصيغة العامة ١ لوحدها أو في توليفة مع مواد فعالة
 أخرى بالصيغة ١ وفقاً للاختراع. ٢٠

ويمكن أيضاً بشكل اختياري دمج المركبات بالصيغة العامة ١ مع مواد فعالة عقاقيرياً
 أخرى. وتشمل هذه المواد، بصفة خاصة، محاكيات بيتا betamimetics، عوامل مضادة
 للحساسية antiallergic agent، مضادات عامل تنشيط تكون الصفائح platelet activation factor
 (PAF)، مضادات لوكوتريين leukotriene-antagonists وستيرويدات قشرية corticosteroids
 وتوليفات من هذه المواد الفعالة. ٢٥

- ٥-yl]-2-methyl-2-butylamino} ethanol (١-هيدروكسي-٨-(١-هيدروكسي-٢-أيزوبروبيل أمينو بيوتيل) -H٢-١, ٤-بنزوكسازينون (٣-٤-H) 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2- isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on (٤-أمينو-٣-كلورو-٥-ثلاثي فلورومثيل فينيل) -٢-ثت-بيوتيل أمينو) إيثانول 1-(4-amino-3-chloro-5- trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butylamino} ethanol ٥ (٤-إثوكسي كربونيل أمينو-٣-سيانو-٥-فلورو فينيل) -٢-ثت-بيوتيل أمينو) إيثانول 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5- fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol أصنائها الفراغية diastereomers، بالإضافة إلى أملاحها بالإضافة إلى حمض acid addition salts المقبولة عقاقيرياً ومركبات الهيدرات hydrates الخاصة بها بشكل إختياري. ومن المفضل بصفة خاصة استخدام، كحماكيات بيتا، مواد فعالة من هذا النوع، ممزوجة مع ١٠ المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع، تختار من بين فينوتيرول fenoterol، فورموتيرول formoterol، سالميتيرول salmeterol، ١-٣-(٤-مثنوكسي بنزيل أمينو)-٤-هيدروكسي فينيل]-٢-(٤-بنزيميدازولييل)-٢-٢-ميثيل-٢-بيوتيل أمينو] إيثانول 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2- methyl-2-butylamino]ethanol ١٥ (١-H٢-٥-هيدروكسي-٣-أكسو-٤-H، ٤-بنزوكسازينيل (٨)-٢-٣-(N,N-ثنائي ميثيل أمينو فينيل)-٢-٢-ميثيل-٢-بروبيل أمينو] إيثانول 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N- dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol (١-H٢-٥-هيدروكسي-٣-أكسو- ٤-بنزوكسازينيل (٨)-٢-٣-(N,N-ثنائي ميثيل أمينو فينيل)-٢-٢-ميثيل-٢-بروبيل أمينو] ٢٠ إيثانول 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl- 2-propylamino]ethanol (١-H٢-٥-هيدروكسي-٣-أكسو-٤-H، ٤-بنزوكسازينيل (٨)- ٢-٣-(٤-بيوتيلوكسي فينيل)-٢-٢-ميثيل-٢-بروبيل أمينو] إيثانول 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol (١-H٢-٥-هيدروكسي-٣-أكسو-٤-H، ٤-بنزوكسازينيل (٨)-٢-٣-(٤-بيوتيلوكسي فينيل)-٢-٢-ميثيل-٢-بروبيل أمينو] ٢٥ (١-H٢-٥-هيدروكسي-٣-أكسو-٤-H، ٤-بنزوكسازينيل (٨)-٢-٣-(٤-بيوتيلوكسي فينيل)-٢-٢-ميثيل-٢-بروبيل أمينو] إيثانول 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol

إيثانول-1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino} ethanol، اختياريًا في صورة مركباتها الراسيمية، أبادها، أصنائها الفراغية، بالإضافة إلى أملاحها بالإضافة إلى حمض المقبولة عقاقيرياً، ومن محاكيات بيتا المذكورة أعلاه، تعد مركبات، الفورموتيرول formoterol و السالميتيرول salmeterol، اختياريًا في صورة مركباتها الراسيمية، أبادها، أصنائها الفراغية، بالإضافة إلى أملاحها بالإضافة إلى حمض المقبولة عقاقيرياً و ومركبات الهيدرات hydrates الخاصة بها مهمة بصفة خاصة.

وتعد الأحماض بالإضافة إلى حمض لمحاكيات بيتا التي تختار من بين هيدروكلوريد hydrochloride، هيدروبرومييد hydrobromide، الكبريت sulphate، الفوسفات phosphate، الفورمات fumarate، ميثان كبريتونات methanesulphonate و الزينافوات xinafoate مفضلة وفقاً للاختراع. وفي حالة السالميتيرول salmeterol، تعد الأملاح التي تختار من بين الهيدروكلوريد hydrochloride، الكبريت sulphate، و الزينافوات xinafoate مفضلة بصفة خاصة، وبخاصة الكبريتات sulphates و الزينافوات xinafoate. ويعد السالميتيرول $\frac{1}{2}H_2SO_4$ و السالميتيرول زينافوات xinafoate salmeterol مهمة جداً وفقاً للاختراع وفي حالة الفورموتيرول formoterol، تعد الأملاح التي تختار من بين الهيدروكلوريد hydrochloride، الكبريت sulphate، و الفورمات fumarate مفضلة بصفة خاصة، وبخاصة الهيدروكلوريد hydrochloride و الفورمات fumarate. ويعد فورمات الفورموتيرول formoterol fumarate مهمة بشكل واضح وفقاً للاختراع.

يشير المصطلح ستيرويدات قشرية، ضمن نطاق الاختراع الراهن، التي قد تستخدم اختياريًا بلاقتران مع المركبات بالصيغة ١، إلى مركبات تختار من فلونيسوليد flunisolide، بيكلوميثازون beclomethasone، ثلاثي أمكينولون triamcinolone، بوديسونيد budesonide، فلوتيكازون fluticasone، موميثازون mometasone، سيكليزونيد ciclesonide، روفليبيونيد rofleponide، GW 215864، KSR 592، ST 126، وديكساميثازون dexamethasone. وتتمثل الستيرويدات القشرية المفضلة ضمن نطاق الاختراع الراهن في تلك التي تختار من فلونيسوليد flunisolide، بيكلوميثازون beclomethasone، ثلاثي أمكينولون triamcinolone، بوديسونيد

budesonide، فلوتيكازون fluticasone، موميثازون mometasone، سيكليزونيد ciclesonide وديكساميثازون dexamethasone، بينما تعد مركبات البوديسونيد budesonide، الفلوتيكازون fluticasone، الموميثازون mometasone، والسيكليزونيد ciclesonide، وبخاصة البوديسونيد budesonide والفلوتيكازون fluticasone، مهمة بصفة خاصة. ويمكن أن يستخدم المصطلح ستيرويدات بمفرده، ضمن نطاق طلب براءة الاختراع الراهن، عوضاً عن المصطلح ستيرويدات قشرية. وتشمل أي إشارة للستيرويدات ضمن نطاق الاختراع الراهن أيضاً الإشارة إلى أملاح أو مشتقات قد تتشكل من الستيرويدات. وتشمل أمثلة أملاح أو مشتقات محتملة من أملاح صوديوم sodium salts، مركبات كبريتوبنزوات sulphobenzoates، مركبات فوسفات phosphates، مركبات أيزوايكوتينات isonicotinates، مركبات أسيتات acetates، مركبات بروبيونات propionates، مركبات ثنائي هيدروجين الفوسفات dihydrogen phosphates، مركبات بالميتات palmitates، مركبات بيفالات pivalates أو مركبات فيوروات furoates وبشكل اختياري قد تكون الستيرويدات القشرية أيضاً في صورة مركبات الهيدرات hydrates الخاصة بها.

ويشير المصطلح مضادات دوبامين dopamine، والتي قد تستخدم بشكل اختياري بالاقتران مع المركبات بالصيغة ١، ضمن نطاق الاختراع الراهن، إلى مركبات تختار من بروموكريبتين bromocriptine، كابرغولين cabergolin، ألفا-ثنائي هيدرو إيرغوكريبتين alpha-dihydroergocryptine، ليزوريد lisuride، بيرغوليد pergolide، برامبيكسول pramipexol، روكسيندول roxindol، روبينيرون ropinirol، تاليبيكسول talipexol، تيرغورايد tergurid، فيوزان viozan. ومن المفضل ضمن نطاق الاختراع الراهن استخدام، كأزواج مؤتلفة مع المركبات بالصيغة ١، مضادات دوبامين تختار من برامبيكسول pramipexol، تاليبيكسول talipexol و فيوزان viozan، ويعد البرامبيكسول pramipexol مهماً بصفة خاصة. وتشمل أي إشارة لمضادات الدوبامين المذكورة أعلاه، ضمن نطاق الاختراع الراهن، أيضاً الإشارة إلى أية أملاح بالإضافة إلى حمض مقبولة عقاقيرياً ومركبات هيدرات hydrates منها قد تتواجد. ويقصد بالأملاح بالإضافة إلى حمض المقبولة عقاقيرياً منها التي قد تتشكل بواسطة مضادات الدوبامين المذكورة أعلاه، على سبيل المثال، أملاح مقبولة عقاقيرياً تختار من أملاح حمض

الهيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، حمض الكبريتيك sulphuric acid، حمض الفوسفوريك phosphoric acid، حمض ميثان كبريتونيك methanesulphonic acid، حمض الأسيتيك acetic acid، حمض الفوماريك fumaric acid، حمض السكسينيك succinic acid، حمض اللاكتيك lactic acid، حمض الستريك citric acid، حمض الطرطريك tartaric acid وحمض الماليك maleic acid.

ومن أمثلة العوامل المضادة للحساسية التي يمكن استخدامها بالاقتران مع المركبات بالصيغة ١ الإبيناستين epinastin، ستيريزين cetirizin، أزيلاستين azelastin، فكسوفينادين fexofenadin، ليفوكاباستين levocabastin، لوراتادين loratadine، ميزولاستين mizolastin، كيتوتيفين ketotifen، أيميداستين emedastin، ثنائي ميتيندين dimetinden، كليماستين clemastine، باميبين bamipin، سكسلوروفينيرمين cexchloropheniramine، فيرامين pheniramine، دوكسيلامين doxylamine، كلوروفنوكسامين chlorophenoxamine، ثنائي منهيدرينات dimenhydrinate، ثنائي فنيهدرامين diphenhydramine، بروميثازين promethazine، إيباستين ebastin، دسلوراتيدين desloratidine، ومسليزين meclizine.

وتختار العوامل المضادة للحساسية التي يمكن استخدامها ضمن نطاق الاختراع في توليفة مع المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع من الإبيناستين epinastin، ستيريزين cetirizin، أزيلاستين azelastin، فكسوفينادين fexofenadin، ليفوكاباستين levocabastin، لوراتادين loratadine، إيباستين ebastin، دسلوراتيدين desloratidine، ومسليزين meclizine، ويعد الدسلوراتيدين desloratidine، والمسليزين meclizine مفضلين بصفة خاصة. وتشمل أي إشارة للعوامل المضادة للحساسية المذكورة أعلاه، ضمن نطاق الاختراع الراهن، أيضاً الإشارة إلى أية أملاح بالإضافة إلى حمض مقبولة عقاقيرياً منها قد تتواجد.

وتذكر فيما يلي أمثلة مضادات PAF التي يمكن استخدامها بالاقتران مع المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع:

٤-(٢-كلوروفنيل)-٩-مثيل-٢-[٣-(٤-مورفولينيل)-٣-بروبانونيل (١)]-٦-ثيينو [٣، ٢]-

[١، ٢، ٤] تريازولو [٤، ٤، ٣-أ] [٤، ١] ديازيبين 4-[3(4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-2-

morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1, 4]diazepine

٦-(٢-كلوروفينيل)-٨، ٩-ثنائي هيدرو-١-مثيل-٨-[(٤-مورفولينيل) كربونيل]-H٤، H٧-
 خماسي [٤، ٥] ثيينو-[٣، ٢-و] [١، ٢، ٤] تريازولو [٤، ٣-أ] [١، ٤] ديازيبين
 حلقة سي -4H,7H-[4-morpholinyl)carbonyl]-8,9-dihydro-1-methyl-8-(2-chlorophenyl)-
 .cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine

٥ وإذا استخدمت المركبات بالصيغة ١ بالاقتران مع مواد فعالة أخرى، فإن عملية الدمج مع الستيرويدات أو محاكيات بيتا مفضلة بصفة خاصة لجميع فئات المركبات المذكورة أعلاه. وتكون لعملية الدمج مع محاكيات بيتا وبصفة خاصة محاكيات بيتا ذات فعالية تدوم لمدى طويل، أهمية خاصة. ويفضل بصفة خاصة دمج المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع مع سالمتيرول salmeterol أو فورموتيرول formoterol، بينما يكون الدمج مع فورموتيرول formoterol الأكثر تفضيلاً. ١٠

وتشمل المستحضرات الملائمة لإعطاء المركبات بالصيغة ١، أقراص tablets، كبسولات capsules، تحاميل suppositories، محاليل solutions، إلخ.

١٥ ولإعطاء المركبات وفقاً للاختراع عن طريق الاستنشاق inhalation أهمية خاصة وفقاً للاختراع (بصفة خاصة عند معالجة الربو أو COPD). وينبغي أن تكون نسبة المركب أو المركبات الفعالة صيدلياً في المدى من ٠,٠٥ إلى ٩٠٪ بالوزن، ويفضل من ٠,١ إلى ٥٠٪ بالوزن من وزن التركيب الكلي. ويمكن الحصول على أقراص ملائمة، على سبيل المثال، عن طريق مزج المادة (المواد) الفعالة مع سواغات excipients معروفة، على سبيل المثال، مواد مخففة خاملة inert diluents، مثل كربونات الكالسيوم calcium carbonate، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate أو لاکتوز lactose، مفتتات disintegrants مثل نشا الذرة corn starch أو حمض الألبينيك alginic acid، مواد رابطة binders مثل النشا أو الجيلاتين gelatine، مواد مزلفة lubricants مثل ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate أو الطلق talc و/أو عوامل لتأخير الإطلاق delaying release مثل كربوكسي مثيل سليلوز carboxymethyl cellulose، أسيتات فثالات السليلوز cellulose acetate phthalate أو أسيتات متعدد فينيل polyvinyl acetate. وقد تشمل الأقراص أيضاً على عدة طبقات.

ويمكن تحضير الأقراص المغلفة وفقاً لذلك عن طريق تغليف حشوات cores أنتجت بشكل مماثل لإنتاج الأقراص بمواد تستخدم عادة لتغليف الأقراص، على سبيل المثال كوليديون collidone أو صمغ اللّك shellac، الصمغ العربي gum arabic، الطلق، ثنائي أكسيد التيتانيوم titanium dioxide أو السكر sugar. وللحصول على إطلاق متأخر أو منع عدم التوافق فقد تتكون الحشوة من عدد من الطبقات وبشكل مشابه قد يتكون غلاف القرص من عدد من الطبقات للحصول على إطلاق متأخر، ومن المحتمل باستخدام السواغات المذكورة أعلاه للأقراص.

وقد تحتوي الأشربة syrups أو الإكسيرات elixirs التي تحتوي على المواد الفعالة أو توليفات منها وفقاً للاختراع بشكل إضافي على مادة محلية sweetener مثل سكرين saccharine، سيكلامات cyclamate، غليسرول glycerol أو سكر ومعزز نكهة flavour enhancer، مثلاً منكهات مثل الفانيليا vanillin أو خلاصة البرتقال orange extract. وقد تحتوي أيضاً على مساعدات تعليق suspension adjuvants أو مواد مكثفة thickeners مثل كربوكسي مثيل سليولوز الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose، عوامل ترطيب wetting agents، على سبيل المثال، منتجات تكثيف الكحولات الدهنية fatty alcohols condensation product مع أكسيد الإيثيلين ethylene oxide أو مواد حافظة مثل مركبات بارا-هيدروكسي بنزوات p-hydroxybenzoates.

وتحضر المحاليل بالطريقة الاعتيادية، مثلاً مع إضافة عوامل إسوية التوتر isotonic agents، مواد حافظة preservatives مثل مركبات بارا-هيدروكسي بنزوات p-hydroxybenzoates أو مواد مثبتة stabilisers مثل أملاح الفلزات القلوية alkali metal salts من حمض إيثيلين ثنائي أمين رباعي أسيتيك ethylenediamine tetraacetic acid وبشكل اختياري باستخدام عوامل استحلاب و/أو مواد مشتتة dispersants، بينما إذا استخدم الماء بصفته المادة المخففة، على سبيل المثال، يمكن استخدام مذيبات عضوية اختياريّاً بصفته عوامل التذويب solvating agents أو معاونات تذويب dissolving aids وتنتقل إلى قوارير حقن injection vials أو أمبولات ampoules أو إلى زجاجات تسريب infusion bottles.

ويمكن على سبيل المثال تحضير الكبسولات التي تحتوي على مادة فعالة واحدة أو أكثر أو توليفات من المواد الفعالة عن طريق مزج المواد الفعالة مع المواد الحاملة الخاملة مثل اللاكتوز lactose أو السوربيتول sorbitol وتعبئتها في كبسولات جيلاتينية gelatine capsules. ويمكن تحضير تحاميل ملائمة على سبيل المثال عن طريق المزج مع مواد حاملة مزودة لهذا الغرض مثل دهون متعادلة neutral fats أو متعدد إيثيلين غليكول polyethyleneglycol أو مشتقات منها. وتشمل السواغات التي يمكن استخدامها، على سبيل المثال، ماء، مذيبات عضوية مقبولة صيدلياً مثل البارافينات paraffins (مثلاً، أجزاء بترولية petroleum fractions)، الزيوت النباتية vegetable oils (مثلاً، زيت الفول السوداني ground-nut أو زيت السمسم sesame oil)، كحولات أحادية أو متعددة المجموعة الوظيفية mono- or polyfunctional alcohols (مثلاً، إيثانول ethanol أو غليسرول glycerol) مواد حاملة مثل مساحيق معدنية متعادلة natural mineral powders (مثلاً، مواد كاولين kaolins، مواد صلصالية clays، طباشير chalk)، مساحيق معدنية تخليقية synthetic mineral powders (مثلاً، حمض السليسيك silicic acid عالي التشنت والسيلايكات silicates)، مواد سكرية (مثلاً، قصب السكر cane sugar، اللاكتوز lactose والغلوكوز glucose) عوامل استحلاب (مثلاً، لغنين lignin، رائق الخشب الذي يحتوي على كبريتيت spent sulphite liquors، مثيل سليولوز methylcellulose، نشا و متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone) ومواد مزقة (مثلاً، ستيراتات المغنيسيوم magnesium stearate، طلق، حمض الستياريك stearic acid ولوريل كبريتات الصوديوم sodium lauryl sulphate).

وتعطى المستحضرات بالطرق الاعتيادية، ويفضل عن طريق الاستنشاق عند معالجة الربو أو COPD. وللإعطاء عن طريق الفم oral قد تحتوي الأقراص، بالطبع، بالإضافة إلى المواد الحاملة المذكورة أعلاه، على مواد مضافة مثل سيترات الصوديوم sodium citrate، كربونات الكالسيوم calcium carbonate وفوسفات ثنائي كالسيوم dicalcium phosphate بالإضافة إلى مواد مضافة متعددة مثل النشا starch، ويفضل نشا البطاطا potato starch، الجيلاتين gelatine وما أشبه. وإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام مواد مزقة مثل ستيراتات المغنيسيوم magnesium stearate، لوريل كبريتات الصوديوم sodium lauryl sulphate والطلق في نفس وقت

عملية صنع الأقراص. وفي حالة المعلقات المائية يمكن مزج المواد الفعالة مع مواد معززة للنكهة عديدة أو مواد ملونة colourings بالإضافة إلى السواغات المذكورة أعلاه.

وتعتمد جرعة المركبات وفقاً للاختراع بشكل طبيعي على نحو كبير على طريقة الإعطاء والمرض المراد معالجته. وعند الإعطاء عن طريق الاستنشاق تتميز المركبات بالصيغة ١ بفعالية efficacy عالية حتى عند إعطاء جرعات مقدارها في المدى الميكروغراممي. ويمكن أيضاً استخدام المركبات بالصيغة ١ بمقادير أعلى من المدى الميكروغراممي بشكل فعال. عندها قد تكون الجرعة في المدى الغراممي، على سبيل المثال. وبصفة خاصة عند الإعطاء بطريقة غير الاستنشاق، يمكن إعطاء المركبات وفقاً للاختراع بجرعات أعلى (في المدى من ١ إلى ١٠٠٠ ملغم، على سبيل المثال، مع أن هذه الجرعة لا تقتضي أي تقييد).

وتوضح أمثلة التركيبات formulations التالية الاختراع الراهن دون الحد من نطاقه:

أمثلة على التراكيب الصيدلانية

(أ)

الأقراص	لكل قرص
المادة الفعالة	١٠٠ ملغم
لاكتوز lactose	١٤٠ ملغم
نشا الذرة	٢٤٠ ملغم
متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone	١٥ ملغم
ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate	٥ ملغم
	٥٠٠ ملغم

تخلط المادة الفعالة المطحونة بشكل دقيق، اللاكتوز lactose وبعض نشا الذرة مع بعضها ويغزبل الخليط، ومن ثم يرطب باستخدام محلول من متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone في ماء، يعجن، يحبب بالترطيب wet-granulated ويجفف. وتغزبل الحبيبات، نشا الذرة المتبقي وستيارات المغنيسيوم magnesium stearate وتخلط مع بعضها. ويضغط الخليط لإنتاج أقراص ذات شكل وحجم ملائمين.

(ب)

الأقراص	لكل قرص
المادة الفعالة	٨٠ ملغم
لاكتوز lactose	٥٥ ملغم
نشا الذرة	١٩٠ ملغم
سليولوز دقيق البلورات microcrystalline cellulose	٣٥ ملغم
متعدد فينيل بيروليدون polyviaylpyrrolidone	١٥ ملغم
نشا كربوكسي مثيل الصوديوم sodium-carboxymethyl starch	٢٣ ملغم
ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate	٢ ملغم
	٤٠٠ ملغم

تخلط المادة الفعالة المطحونة بشكل دقيق، بعض من نشا الذرة، اللاكتوز lactose، السليولوز دقيق البلورات microcrystalline cellulose ومتعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone مع بعضها، ويغربل الخليط ويعالج مع نشا الذرة المتبقي والماء لتشكيل حبيبات تجفف وتغربل. ويضاف نشا كربوكسي مثيل الصوديوم sodium carboxymethyl وستيارات المغنيسيوم magnesium stearate ويخلطان ويضغط الخليط لتشكيل أقراص ذات حجم ملائم.

(جـ)

محلولة أمبولة	
المادة الفعالة	٥٠ ملغم
كلوريد الصوديوم sodium chloride	٥٠ ملغم
ماء للحقن	٥ مل

تذاب المادة الفعالة في ماء عند درجة الحموضة الخاصة بها أو بشكل اختياري عند درجة حموضة تتراوح من ٥,٥ إلى ٦,٥ ويضاف كلوريد الصوديوم sodium chloride لجعله

إسوي التوتّر. ويرشح المحلول الناتج لتخليصه من مولدات الحمى pyrogens وينقل الراشح تحت ظروف معقمة إلى أمبولات تعقم فيما بعد ويحكم سدها بالصهر. وتحتوي الأمبولات على ٥ ملغم، ٢٥ ملغم و ٥٠ ملغم من المادة الفعالة.
(د)

مترينج أيروسول المعايرة Metering aerosol

المادة الفعالة	٠,٠٠٥
ثلاثي أوليات السوربيتان Sorbitan trioleate	٠,١
أحادي فلورو ثلاثي كلوروميثان monofluorotrichloromethane و ثنائي فلورو ثنائي كلوروميثان difluorodichloroethane	بنسبة ٣:٢ يضاف حتى يصل المقدار إلى ١٠٠

وينقل المعلق إلى وعاء أيروسول aerosol تقليدي يحتوي على صمام معايرة metering valve. ويفضل أن يطلق ٥٠ ميكرو لتر من المعلق في كل رشّة. ويمكن أيضاً معايرة المادة الفعالة في جرعات أكبر حسب الرغبة (مثلاً ٠,٠٢٪ بالوزن).
(هـ)

المحاليل (غم/١٠٠مل)

المادة الفعالة	٣٣٣,٣ ملغم
فوماتات الفورموتيرول formoterol fumarate	٣٣٣,٣ ملغم
كلوريد البنزالكونيوم benzalkonium chloride	١٠,٠ ملغم
EDTA (حمض إيثيلين ثنائي أمين رباعي الأسيتيك (ethylenediaminetetraacetic acid)	٥٠,٠ ملغم
HCl (١ عياري)	يضاف حتى تصل درجة الحموضة إلى ٣,٤

يمكن تحضير هذا المحلول بالطريقة الاعتيادية

(و)

مسحوق الاستنشاق

المادة الفعالة	٦ ميكروغرام
فورمات الفورموتيرول formoterol fumarate	٦ ميكروغرام
أحادي مائيات اللاكتوز lactose monohydrae	يضاف حتى يصل المقدار إلى ٢٥ ملغم

يتم إنتاج مسحوق الاستنشاق بالطريقة الاعتيادية عن طريق مزج المقومات المنفصلة مع بعضها.

(ز)

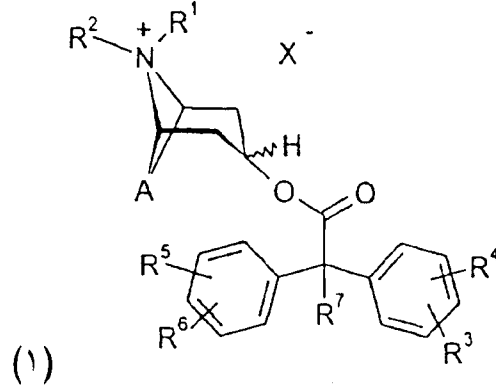
مسحوق الاستنشاق

المادة الفعالة	١٠ ميكروغرام
أحادي مائيات اللاكتوز lactose monohydrae	يضاف حتى يصل المقدار إلى ٥ ملغم

يتم إنتاج مسحوق الاستنشاق بالطريقة الاعتيادية عن طريق مزج المقومات المنفصلة مع بعضها.

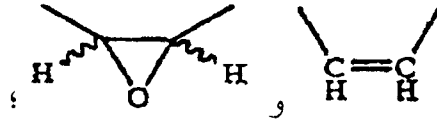
عناصر الحماية

١- مركب بالصيغة ١:



٣ حيث

٤ يشير A إلى مجموعة تختار من:



٦ يشير X⁻ إلى أنيون anion بشحنة سالبة مفردة؛

٧ يشير كل من R¹ و R²، اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين، إلى ألكيل-C₁-C₄

٨ C₁-C₄-alkyl، يمكن أن يحمل بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو

٩ هالوجين halogen؛

١٠ يشير كل من R³، R⁴، R⁵ و R⁶، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين

١١ hydrogen، ألكيل-C₁-C₄ C₁-C₄-alkyl، ألكيلوكسي-C₁-C₄ C₁-C₄-alkyloxy،

١٢ هيدروكسي hydroxy، CF₃، CN، NO₂ أو هالوجين halogen؛

١٣ يشير R⁷ إلى ألكيل-C₁-C₄ C₁-C₄-alkyl، ألكيلوكسي-C₁-C₄ C₁-C₄-alkyloxy،

١٤ هالوجين-ألكيلين-C₁-C₄ C₁-C₄-alkylene-halogen، هالوجين-ألكيلوكسي-C₁-C₄

١٥ OH-ألكيلين-C₁-C₄ C₁-C₄-alkylene-OH، CF₃، halogen-C₁-C₄-alkyloxy

- ١٦ ألكيلوكسي- C_1-C_4 -الكبار- C_1-C_4 -ن- C_1-C_4 -alkylene- C_1-C_4 -alkyloxy
- ١٧ ألكيل- C_1-C_4 -O-CO- C_1-C_4 -alkyl -O-CO- C_1-C_4 -O-CO- C_1-C_4 -ألكيل- C_1-C_4 -O-CO-
- ١٨ $-O-CO-CF_3$ ، $-O-CO$ C_1-C_4 -alkyl-halogen أو هالوجين halogen.

- ١ -٢ المركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث:
- ٢ يشير X^- إلى أنيون anion بشحنة سالبة مفردة يختار من كلوريد chloride، بروميد
- ٣ bromide، مثيل كبريتات methylsulphate، ٤-تولوين كبريتونات 4-toluenesulphonate
- ٤ وميثان كبريتونات methanesulphonate؛
- ٥ يشير كل من R^1 و R^2 ، اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين، إلى مجموعة تختار من مثيل
- ٦ methyl، إيثيل ethyl، n -propyl وبروبيل و iso -propyl، التي قد تحمل
- ٧ بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو فلور fluorine؛
- ٨ يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين
- ٩ hydrogen، مثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy،
- ١٠ هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine، CN، CF_3 أو
- ١١ NO_2 ؛ و
- ١٢ يشير R^7 إلى مثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي
- ١٣ ethyloxy، $-CH_2-F$ ، $-CH_2-CH_2-F$ ، $-O-CH_2F$ ، $-O-CH_2-CH_2-F$ ، $-CH_2-OH$ ، $-CH_2-$
- ١٤ CH_2-OH ، CF_3 ، $-CH_2-OMe$ ، $-CH_2-CH_2-OMe$ ، $-CH_2-OEt$ ، $-CH_2-CH_2-OEt$ ، $-O-$
- ١٥ $COMe$ ، $-O-COEt$ ، $-O-COCF_3$ ، فلور fluorine، كلور chlorine أو بروم bromine.

- ١ -٣ المركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث:
- ٢ يشير X^- إلى أنيون anion بشحنة سالبة مفردة يختار من كلوريد chloride، بروميد
- ٣ bromide، وميثان كبريتونات methanesulphonate؛
- ٤ يشير كل من R^1 و R^2 ، اللذان قد يكونان متماثلين أو مختلفين، إلى مجموعة تختار من مثيل
- ٥ methyl، إيثيل ethyl، والتي قد تحمل بدائل بشكل اختياري من هيدروكسي hydroxy أو

٦	فلور fluorine؛
٧	يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين
٨	hydrogen، ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy،
٩	هيدروكسي hydroxy، فلور fluorine، كلور chlorine، بروم bromine؛ و
١٠	يشير R^7 إلى ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ميثيلوكسي methyloxy، إيثيلوكسي ethyloxy، CF_3 ،
١١	أو فلور fluorine.

١	٤- مركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ٣، حيث:
٢	يشير X^- إلى بروميد bromide؛
٣	يشير كل من R^1 و R^2 ، اللذان قد يكون متماثلين أو مختلفين، إلى ميثيل methyl أو إيثيل
٤	ethyl؛
٥	يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين
٦	hydrogen، ميثيل methyl، ميثيلوكسي methyloxy، كلور chlorine أو فلور fluorine؛ و
٧	يشير R^7 إلى ميثيل methyl أو فلور fluorine.

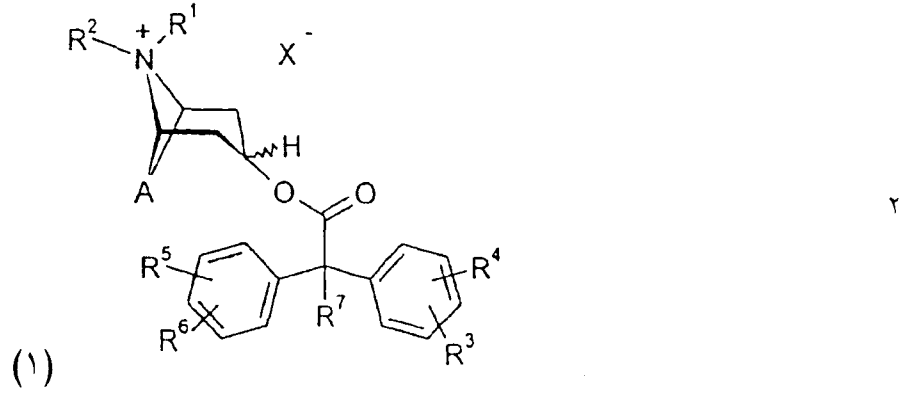
١	٥- مركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ٤، حيث:
٢	يشير X^- إلى بروميد bromide؛
٣	يشير كل من R^1 و R^2 ، اللذان قد يكون متماثلين أو مختلفين، إلى ميثيل methyl أو إيثيل
٤	ethyl؛
٥	يشير كل من R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 ، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، إلى هيدروجين
٦	hydrogen، أو فلور fluorine؛ و
٧	يشير R^7 إلى ميثيل methyl أو فلور fluorine.

١	٦- تركيب صيدلي pharmaceutical composition يشتمل على مركب واحد أو أكثر من
٢	المركبات بالصيغة ١ وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٥ أو ملح مقبول فسيولوجياً

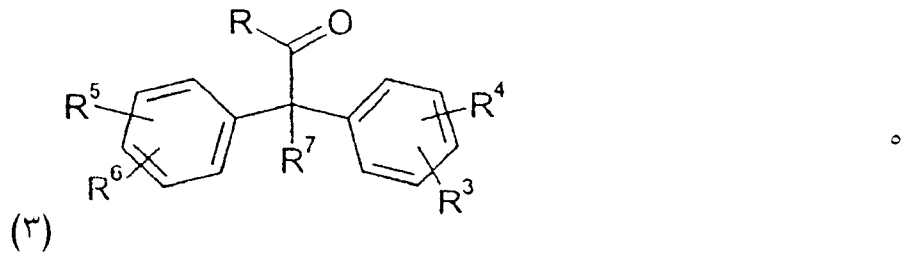
٣ منها، واختيارياً مع سواغ excipients مألوف واحد أو أكثر و/أو مادة حاملة carrier مألوفة
٤ واحدة أو أكثر.

١ ٧- تركيب صيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ٦، يشتمل أيضاً على
٢ مادة فعالة إضافية واحدة على الأقل تختار من المجموعة التي تشتمل على: محاكيات
٣ بيتا betamimetics، عوامل مضادة للحساسية anti-allergic agents، مضادات
٤ leukotriene-antagonists (PAF) platelet activation factor، مضادات لوكوتريين
وستيرويدات steroids.

١ ٨- عملية لتحضير مركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ١:

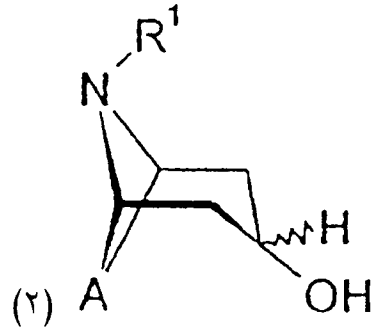


٣ حيث قد يكون لـ A، X⁻ والمجموعات R¹، R²، R³، R⁴، R⁵، R⁶ و R⁷ المعاني المبينة في
٤ عنصر الحماية ١، تتميز في أنه في الخطوة الأولى يتفاعل مركب بالصيغة ٣:



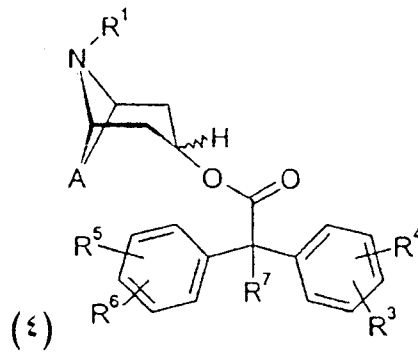
٦ حيث قد يكون للمجموعات R³، R⁴، R⁵، R⁶ و R⁷ المعاني المبينة في عنصر ١، ويشير R

٧ إلى كلور chlorine أو ألكيلوكسي C_1-C_4 -alkyloxy C_1-C_4 ، مع مركب بالصيغة ٢:



٩ حيث قد يكون لـ A و R^1 المعاني المبينة في عنصر الحماية ١، للحصول على مركب

١٠ بالصيغة ٤:



١٢ حيث قد يكون لـ A و المجموعات R^1 ، R^3 ، R^4 ، R^5 ، R^6 و R^7 المعاني المبينة في عنصر

١٣ الحماية ١، ثم يحول هذا المركب إلى مركب رباعي عن طريق مفاعله مع مركب

١٤ بالصيغة R^2-X ، حيث يكون لـ R^2 و X المعاني المبينة في عنصر الحماية ١، للحصول

١٥ على مركب بالصيغة ١.

١ ٩-٢، ٢-ثنائي فنيـل بروبيونات-مـثوبروميد السـكوبين

٢ .scopine 2,2- diphenylpropionate-methobromide

١ ١٠-٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيـل أسيتات-مـثوبروميد السـكوبين

٢ .scopine 2-fluoro-2,2-diphenylacetate-methobromide

- ١١- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونات-مثوبروميدي التروبينول ١
 .tropenol 2-fluoro-2,2-diphenylpropionate-methobromide ٢
- ١٢- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٣، ٤-ثنائي فلوروفنيل) أسيتات-مثوبروميدي التروبينول ١
 .tropenol 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl) acetate-methobromide ٢
- ١٣- ٢، ٢-ثنائي فنيل بروبيونات-إثيل بروميدي السكوبين ١
 .scopine 2,2-diphenylpropionate-ethylbromide ٢
- ١٤- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٣، ٤-ثنائي فلورو فنيل) أسيتات-مثوبروميدي السكوبين ١
 .scopine 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluorophenyl)acetate methobromide ٢
- ١٥- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٤-فلوروفنيل) أسيتات-مثوبروميدي التروبينول ١
 .tropenol 2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)acetate methobromide ٢
- ١٦- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي (٤-فلوروفنيل) أسيتات-مثوبروميدي السكوبين ١
 .2-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)acetate methobromide ٢
- ١٧- ٢-فلورو-٢، ٢-ثنائي فنيل أسيتات-مثوبروميدي التروبينول ١
 .tropenol 2-fluoro-2,2-diphenylacetate-methobromide ٢
- ١٨- ٢-فلورو-٢، ٢-(٣-كلوروفنيل) أسيتات-مثوبروميدي التروبينول ١
 .tropenol 2-fluoro-2,2-(3-chlorophenyl) acetate -methobromide ٢
- ١٩- تركيب صيدلي pharmaceutical composition يشتمل على مركب وفقاً لأحد عناصر ١

- ٢ الحماية من ٩ إلى ١٨ وسواغ excipient مألوف واحد أو أكثر و/أو مادة حاملة carrier
- ٣ واحدة أو أكثر.
- ١ -٢٠ تركيب صيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ١٩، يشتمل أيضاً على
- ٢ مادة فعالة active substance إضافية واحدة على الأقل تختار من المجموعة التي تشتمل
- ٣ على: محاكيات بيتا betamimetics، عوامل مضادة للحساسية anti-allergic agents،
- ٤ مضادات PAF، مضادات لوكوترين leukotriene-antagonists وستيرويدات steroids.