

[11] رقم النشر: SA 01220313 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 031/335	[72] اسم المخترع : كلوديا بيتشارت، كاسبار زيمرمان
[30] بيانات الأسبقية : GB 96810062.8 1996/01/30	[71] مقدم الطلب : نوفارتيس ايه جي العنوان : شوارزوالداللي 215، 35 ليختنستراسه ، الرمز البريدي : 4058 بازل، سويسرا الجنسية : سويسرية
	[74] الوكيل : مكتب سعود محمد علي الشواف للمحاماة والاستشارات القانونية ش
	[21] رقم الطلب : 01220313
	[22] تاريخ الايداع : 1422/06/14 هـ الموافق : 2001/09/02 م

[54] اسم الاختراع : مركبات 10 - أمينو أليفاتيل- ثاني بنز [ب، و] أكسبين ذات فعالية مضادة للانحلال العصبي.

10-Aminoaliphaty1-dibenz[b,f]oxepins
.with antineurodegenerative activity

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بمركب 10-أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسبين له الصيغة (1) وملح منه، كما يتعلق بعمليات لتحضيره وبتركييب صيدلانية تحتوي عليه لمعالجة اضطرابات الانحلال العصبي.

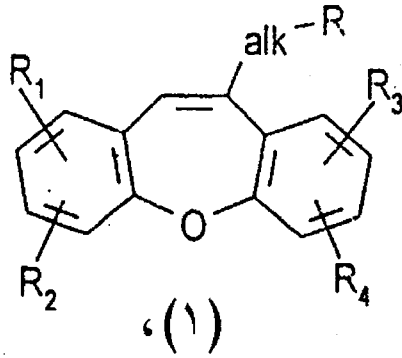
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مركبات ١٠-أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين
ذات فعالية مضادة للانحلال العصبي

الملخص

يتعلق الاختراع الراهن بمركب ١٠-أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين له

الصيغة (١)



وملح منه، كما يتعلق بعمليات لتحضيره وبتركيب صيدلانية تحتوي عليه لمعالجة اضطرابات
الانحلال العصبي.

٥

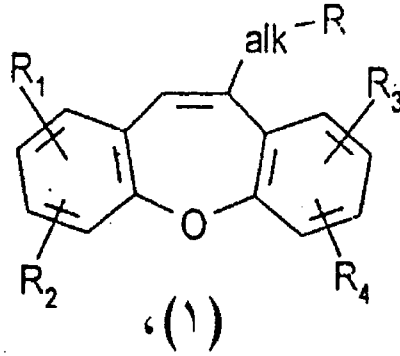
مركبات ١٠-أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين
ذات فعالية مضادة للاحتلال العصبي

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق الاختراع بمركبات ١٠-أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين لها الصيغة

(١):



حيث alk يمثل مثيلين

٥

R يمثل أمينو، فنيل-ألكيل أمينو ك-١، يخلو من البدائل أو يحمل بديلاً من ألكيل ك-١، كوكسي ك-١، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل و/أو من ثالث فلورو المثل؛ N-فنيل ألكيل ك-١، N-ألكيل أمينو ك-١، يخلو من البدائل أو يحمل بديلاً من ألكيل ك-١، كوكسي ك-١، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل و/أو من ثالث فلورو المثل؛ أو ألكينيل أمينو ك-٧، ألكاينيل أمينو ك-٧، N-ألكينيل ك-٧، N-ألكيل أمينو ك-١، أو N-ألكاينيل ك-٧، N-ألكيل أمينو ك-١، ويمثل R₁، R₂، R₃ و R₄ كل على حدة: هيدروجين، ألكيل ك-١، كوكسي ك-١، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل أو ثالث فلورو مثل، وأملاح منها.

١٠

ويتعلق كذلك الاختراع بعمليات لتحضيرها وأيضاً بتراكيب صيدلانية تحتوي عليها.

وتكون أملاح المركبات التي لها الصيغة (١)، على سبيل المثال، الأملاح بالإضافة

١٥

إلى حمض المقبولة صيديا منها مع أحماض غير عضوية ملائمة، مثل أحماض الهيدروهاليك، حمض الكبريتيك أو حمض الفسفوريك، على سبيل المثال، مركبات الهيدروكلوريد، الهيدرو بروميد، الكبريتات، كبريتات الهيدروجين أو الفوسفات، أو أملاح مع أحماض كبريتونية أليفاتية أو عطرية ملائمة أو أحماض كبريتاميك تحمل بديلا على ذرة النتروجين، على سبيل المثال مركبات كبريتونات الميثان، كبريتونات البنزين، بارا-تولوين الكبريتونات أو كبريتامات N-هكسيل حلقي (مركبات سايكلامات).

ويقدم الاختراع على أساس الاكتشاف المثير للدهشة الذي يتمثل في أنه تظهر المركبات التي لها الصيغة (١)، عند إعطائها بجرعات تبلغ تقريبا ٠,١ مجم/كجم أو أقل تحت الجلد لجرذان حديثي الولادة في إجراء تجريبي وفقا لما ذكر عن أوساري ومن معه في مجلة علم الأعصاب (نيورو سينس) مجلد ١٣، ص ٤٠٤٢-٤٠٥٣ (١٩٩٣)، تأثيرا وقائيا واضحا على عصبونات وجهية محركة ضد فوق الخلايا الانحلالي وبعد إعطاء ٠,٢٧٥ مجم/كجم أو أقل تحت الجلد لجرذان نامية بشكل كامل في إجراء تجريبي وفقا لما ذكر عن جولويتز وبارتسون في خلاصة جمعية علم الأعصاب (سوسيتي نيورو سينس) مجلد ٢٠، ص ٢٤٦، الجزء ١١٣ (٢) (١٩٩٤)، تظهر المركبات تأثيرا وقائيا واضحا على خلايا قرن أمون هرمية لفترة زمنية تبلغ ٤ أيام ضد موت الخلايا الناجم عن إعطاء حمض الكينيك.

ووفقا لذلك، تكون المركبات التي لها الصيغة (١) وأملاح مقبولة صيدليا منها، إضافة إلى استخدامها الكابح للأدرينالين والجهاز العصبي المركزي المعروف مسبقا، ملائمة بشكل مفضل لمعالجة وقائية أو علاجية لاضطرابات الانحلال العصبي، وبصفة خاصة تلك التي يكون لموت الخلايا الانحلالي دور فيها، مثل قلة الدموية الموضعية المخية، مرض الزهيمير وباركينسون، التصلب الجانبي الضموري، الجلوكوما وكذلك الاعتلالات العصبية المحيطية العامة أو الديابيطية.

ويتعلق الاختراع بصفة خاصة بمركبات لها الصيغة (١) حيث:

alk يمثل مثيلين

R يمثل ألكينيل أمينو ك_٢-ك_٧، مثل أليل أمينو، مثالي أمينو أو بوتينيل (٢) أمينو، ألكاينيل أمينو ك_٢-ك_٧، مثل بروبار جيل أمينو أو بوتانيل (٢) أمينو، N-ألكينيل ك_٢-ك_٧-N-ألكيل

أمينو ك_١-ك_٤، مثل N-ألليل-N-مثيل أمينو، N-ألليل-N-إثيل أمينو، N-مثأليل-N-مثيل أمينو أو N-بوتينيل (٢)-N-مثيل أمينو أو N-ألكاينيل ك_٢-ك_٧-N-ألليل أمينو ك_١-ك_٤، مثل N-بروبارجيل-N-مثيل أمينو، N-بروبارجيل-N-إثيل أمينو أو N-بوتانينيل (٢)-N-مثيل أمينو، يمثل R₁ و R₃ كل على حدة: هيدروجين، ألكيل ك_١-ك_٤، مثل مثيل، ألكوكسي ك_١-ك_٤، مثل ميثوكسي، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل، مثل الكلور أو البروم، و/أو ثالث فلورو المثيل، و

يمثل R₂ و R₄ هيدروجين،

ويتعلق كذلك الاختراع بأملاح منها، عمليات لتحضيرها واستخدامها.

ويتعلق الاختراع على الأخص بمركبات لها الصيغة (١) حيث:

١٠ alk يمثل مثيلين

R يمثل ألكينيل أمينو، ك_٢-ك_٧ مثل أليل أمينو، مثأليل أمينو أو بوتينيل (٢) أمينو، ألكاينيل أمينو ك_٢-ك_٧، مثل بروبارجيل أمينو أو بوتانينيل (٢) أمينو، N-ألكاينيل ك_٢-ك_٧-N-ألليل أمينو، ألكيل أمينو، ك_١-ك_٤، مثل N-ألليل-N-مثيل أمينو، N-ألليل-N-إثيل أمينو، N-مثأليل-N-مثيل أمينو أو N-بوتينيل (٢)-N-مثيل أمينو، N-ألكاينيل ك_٢-ك_٧-N-ألليل أمينو، مثل N-بروبارجيل-N-مثيل أمينو، N-بروبارجيل-N-إثيل أمينو أو N-بوتانينيل (٢)-N-مثيل أمينو، أو فنيل ألكيل أمينو ك_١-ك_٤، مثل بنزيل أمينو أو فينيثيل أمينو التي تخلو من البدائل أو تحمّل بديلا من ألكيل ك_١-ك_٤، مثل مثيل، ألكوكسي ك_١-ك_٤، مثل ميثوكسي، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل، مثل الكلور، البروم، و/أو ثالث فلورو المثيل، و يمثل R₁، R₂، R₃، R₄ هيدروجين،

٢٠ ويتعلق الاختراع بأملاح منها، عمليات لتحضيرها واستخدامها

ويتعلق الاختراع بشكل أدق بـ:

N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-N-بروبارينيل (٢) أمين؛

N-ألليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل) أمين؛

N-بنزيل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل) أمين؛

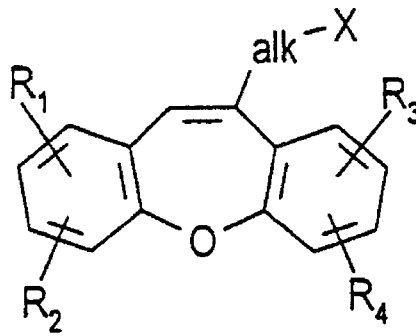
٢٥ N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل)-N-بروبارينيل (٢) أمين؛

N-أليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل أمين؛
 N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل) أمين؛
 N-(١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-مثيل-N-بروباينيل (٢)-N-(٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل) أمين؛

N-(٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-(٨-مثوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-(٨-ثت-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-(٦-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-(١-فلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين؛
 N-بنزيل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل أمين؛

N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-بروبيل-N-بنزيل أمين؛ و
 N-(٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-بروباينيل (٢) أمين.
 وتتضمن عملية تحضير المركبات التي لها الصيغة (١) أو أملاح منها تكثيف مركب

له الصيغة (٢)



(٢)

مع مركب له الصيغة (٣)

Y-R

(٣)

حيث يمثل أحد الشقين X و Y هيدروكسي مؤسّتر فعال و يمثل الآخر أمينو طلق أو أمينو يحمل مجموعة واقية بشكل مؤقت، وتدل الرموز R، R₁، R₂، R₃ و R₄ على معانيها المذكورة أعلاه، وإزالة المجموعة الواقية للأمينو مرة ثانية التي تم إدخالها بشكل مؤقت، وحسب الرغبة، تحويل مركب يمكن الحصول عليه وفقا للعملية في كل حالة إلى مركب مختلف له الصيغة (١) وفصل خليط من زمراء يمكن الحصول عليها وفقا للعملية إلى مكوناتها وعزل الزمير المرغوب، و/أو تحويل ملح يمكن الحصول عليه وفقا للعملية إلى مركب طلق أو تحويل مركب طلق يمكن الحصول عليه وفقا للعملية إلى ملح.

ويكون الهيدروكسي المؤسّتر الفعال في المواد الأولية التي لها الصيغة (٢) و (٣)، على سبيل المثال، هيدروكسي مؤسّتر بحمض هيدروهاليك أو حمض كبريتونيك عضوي، مثل هالوجين، على سبيل المثال كلور، يروم أو يود، بنزين كبريتونيلوكسي يخلو من البدائل أو يحمل بديلا من ألكيل منخفض (الوزن الجزيئي)، هالو و/أو نترو، مثل بنزين كبريتونيلوكسي، بارابرومو بنزين كبريتونيلوكسي أو باراتولوين كبريتونيلوكسي، أو ألكان كبريتونيلوكسي منخفض مثل مثنان كبريتونيلوكسي.

ويجرى تفاعل المركبات التي لها الصيغة (٢) و (٣) بكيفية مألوفة، على سبيل المثال، بوجود عامل تكثف قاعدي مثل قاعدة نتروجينية عضوية ثالثة أو ثانوية معاققة فراغيا، مثل ثالث ألكيل أمين منخفض أو ثاني ألكيل أمين منخفض معاق فراغيا، مثل ثالث إيثيل أمين أو ثاني أيزو بروبيل أمين، أو قاعدة عطرية مخلطة، مثل بيريدين أو ثاني مثيل أمينو بيريدين، وعلى نحو مفيد في مذيب عضوي، مثل تولوين، وحسب الضرورة، مع التبريد أو التسخين، على سبيل المثال إلى مدى من درجات الحرارة يتراوح من تقريبا الصفر المئوي إلى تقريبا ٨٠ د.م (درجة مئوية).

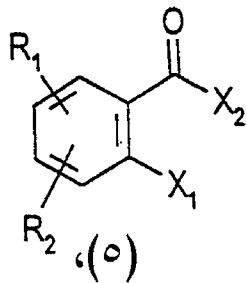
وتكون المجموعات الواقية للأمينو الملائمة للوقاية الوسيطة لمجموعات أمينو الأولية عبارة عن مجموعات واقية للأمينو مألوفة، وبصفة خاصة مجموعات واقية للأمينو يمكن إزالتها بالحلملة. وتكون مجموعات من هذا القبيل، على سبيل المثال، مجموعات أسيل مشتقة من حمض الكربوكسيليك أو من شبه إستر لحمض الكربونيك، مثل ألكانويل منخفض يخلو من

البدائل، أو مهلجنة، على سبيل المثال مجموعة ألكانويل منخفض، مثل فورميل، أستيل أو بيغالويل، ألكانويل منخفض متعدد الهالوجين، مثل ثالث فلورو أستيل، ألكوكسي كربونيل منخفض، مثل ميثوكسي كربونيل، ايثوكسي كربونيل، أيزو بروبيلوكسي كربونيل أو، ثث- بوتيلوكسي كربونيل، أو فنيل ألكوكسي كربونيل منخفض يخلو من البدائل أو يحمل بديلا، مثل بنزيلوكسي كربونيل، وكذلك مجموعات سيليل، مثل ثالث ألكيل سيليل منخفض، على سبيل المثال ثالث ميثيل سيليل.

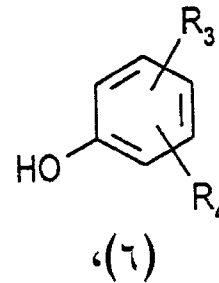
وتجرى إزالة تلك المجموعات الواقية للأمينو بكيفية مألوفة، على سبيل المثال المعالجة بعامل حملة، مثل الماء بوجود حمض، على سبيل المثال حمض غير عضوي مائي، مثل حمض هيدروهاليك، أو هيدروكسيد فلزي قلوي، مثل محلول هيدروكسيد الصوديوم أو محلول هيدروكسيد البوتاسيوم أو، بصفة خاصة، لإزالة حمض الكبريتونيك، مثل حمض ميثان كبريتونيك، في هيدروكربون، مهلجن، مثل ثاني كلورو ميثان، أو، بصفة خاصة، إزالة الفورميل، مركب سيليل ملائم، مثل هاليد ثالث ألكيل سيليل منخفض، مثل بروميد ثالث ميثيل سيليل، أو ثاني سيلازان، مثل سادس ميثيل ثاني سيلازان.

وتكون المواد الأولية التي لها الصيغة (٢) و (٣) معروفة أو يمكن تحضيرها بشكل مشابه لطريقة تحضير مركبات معروفة لها الصيغة (٢) و (٣).

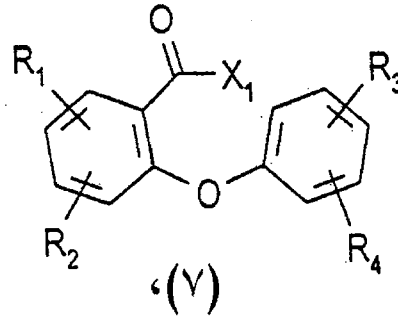
فعلى سبيل المثال، يحصل على مركبات لها الصيغة (٢) حيث X يمثل هيدروكسي مؤستر بشكل فعال، على سبيل المثال، كما يلي: تكثف مركبات لها الصيغة (٥) و (٦).



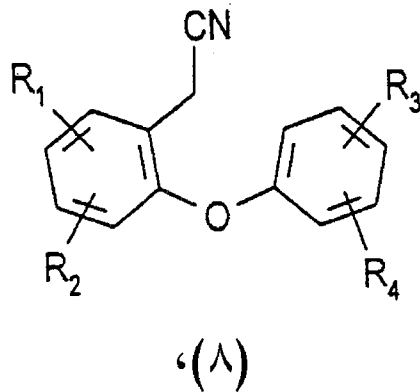
و



حيث X_1 يمثل هالوجين و X_2 يمثل هيدروجين أو هيدروكسي، مع بعضها البعض بكيفية مألوفة، ويفضل إجراء التكتيف في مدى من درجات الحرارة يتراوح من تقريبا ١٠٠ د.م إلى تقريبا ١٨٠ د.م وعند استخدام المركبات التي لها الصيغة (٥) كمواد أولية حيث X_2 يمثل هيدروكسي و X_1 يمثل، على سبيل المثال، كلور، ويفضل بوجود نحاس/يوديد النحاس (١) و، عند استخدام المركبات التي لها الصيغة (٥) كمواد أولية حيث يمثل X_2 هيدروجين ويمثل X_1 ، على سبيل المثال، فلور، ويفضل بوجود كربونات البوتاسيوم في ثاني مثيل أسيتاميد، تختزل المجموعة $C(=P)-X_1$ في مركب ناتج له الصيغة (٧):

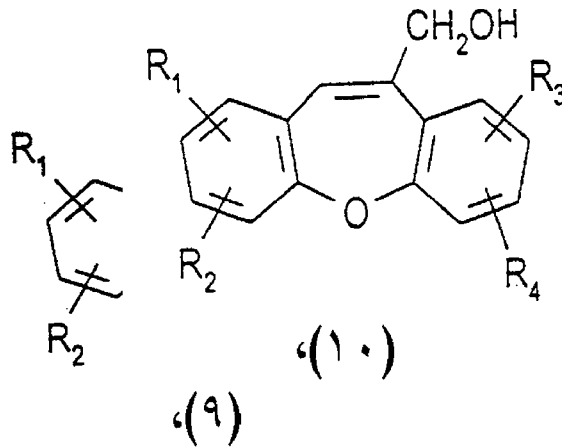


إلى هيدروكسي مثل بكيفية مألوفة، على سبيل المثال، بالمعالجة بهيدريد ثنائي الفلز الخفيف، مثل هيدريد ألومنيوم ليثيوم في رابع هيدرو فوران، وتحول مجموعة الهيدروكسي مثل إلى هالومثيل بكيفية مألوفة، على سبيل المثال، بالتسخين مع حمض هيدرو هاليك، وبصفة خاصة، حمض هيدروبروميك، يستعاض عن ذرة الهالوجين بسيانو بكيفية مألوفة، على سبيل المثال، بالمعالجة بسيانيد فلزي قلوي، مثل سيانيد الصوديوم في إثنول، ويفاعل المركب الناتج الذي له الصيغة (٨) بكيفية مألوفة، على سبيل المثال بوجود ألكانولات فلزية قلوية، مثل مثنولات



الصوديوم، مع إستر ثنائي ألكيل منخفض لحمض أزاليك، على سبيل المثال أزالات ثنائي إيثيل، يعالج عند ظروف حمضية، وتختزل مجموعة الكربوكسي في المركب الناتج الذي له الصيغة (٩).

إلى هيدروكسي مثيل بكيفية مألوفة، على سبيل المثال بالمعالجة بإستر لحمض هالوفورميك، مثل كلورو فورمات أيزو بوتيل، بوجود قاعدة نتروجينية، مثل N-مثيل مورفولين، ويفضل في مذيب أثيري، مثل ثاني ميثوكسي ميثان، ومن ثم بهيدريد ثنائي الفلز الخفيف، مثل بوروهيدريد الصوديوم في الماء، ويعالج المركب الناتج الذي له الصيغة (١٠) بعامل يدخل المجموعة X، مثل



حمض هيدروهاليك أو هاليد كبريتونيل إيثيل كلوريد ميثان كبريتونيل. ويمكن الحصول على مركبات لها الصيغة (٢) حيث X يمثل أمينو طلق أو يحمل مجموعة واقية، على سبيل المثال، من الإسترات الفعالة التي لها الصيغة (٢) الناتجة كما وصف أعلاه حيث X يمثل هيدروكسي مؤسّتر فعال بالتفاعل مع أمونيا بكيفية مألوفة، على سبيل المثال، بالمعالجة بمحلول مشبع من الأمونيا في ميثانول وحسب الرغبة، إدخال لاحق للمجموعة الواقية للأمينو بكيفية مألوفة.

ويمكن تحويل مركبات يمكن الحصول عليها وفقا للعملية بكيفية مألوفة إلى مركبات مختلفة لها الصيغة (١). فعلى سبيل المثال، في مركبات لها الصيغة (١) حيث R يمثل أمينو يخلو من البدائل، يمكن الاستعاضة عن مجموعة الأمينو بكيفية مألوفة بشق واحد أو شقين متماثلين أو مختلفين وبكيفية مشابهة، يمكن كذلك في مركبات لها الصيغة (١) حيث R يمثل أمينو يحمل بديلا واحدا إدخال شق إضافي.

ويمكن تحويل الأملاح الناتجة بكيفية معروفة بحد ذاتها إلى المركبات الطلقة، على سبيل المثال بالمعالجة بقاعدة، مثل هيدروكسيد فلزي قلوي، أو كربونات فلز أو كربونات هيدروجين أو بقاعدة أخرى مشكلة للملح كما ذكرت أعلاه أو بحمض، مثل حمض غير عضوي، على سبيل المثال، حمض هيدروكلوريك أو حمض آخر مشكل للملح كما ذكر أعلاه. ويمكن تحويل الأملاح الناتجة بكيفية معروفة بحد ذاتها إلى أملاح مختلفة، على سبيل المثال، يمكن تحويل أملاح بالإضافة إلى حمض بالمعالجة بملح فلزي ملائم، مثل ملح صوديوم، باريوم أو فضة، لحمض مختلف، في مذيب ملائم يكون الملح المتشكل غير العضوي غير ذائب فيه ومن ثم يزال من اتران التفاعل، ويمكن تحويل الأملاح القاعدية إلى أملاح مختلفة بإطلاق الحمض الطلق وتحويله إلى ملح مرة ثانية.

ونظرا للعلاقة القريبة بين المركبات الجديدة في صورتها الطلقة وفي صورة أملاحها، ينبغي أن يدرك أن المركبات الطلقة وأملاحها المذكورة أنفا وفيما يلي تشتمل كذلك بشكل اختياري الأملاح المناظرة والمركبات الطلقة، على الترتيب، حسب الملائم والاقتضاء .

ويمكن فصل مخاليط الأصناء الفراغية ومخاليط المركبات الراسيمية الناتجة بكيفية معروفة إلى أصناء فراغية ومركبات راسيمية نقية على أساس الاختلافات الكيميائية الفيزيائية بين المكونات، على سبيل المثال، بالاستشراب و/أو التبلور التجزيئي. ويمكن كذلك فصل المركبات الراسيمية الناتجة إلى مركبات متعكسة ضوئية باستخدام طرق معروفة، على سبيل المثال، بإعادة التبلور من مذيب فعال ضوئيا، بمساعدة كائنات دقيقة أو بتفاعل الخليط الناتج من الأصناء الفراغية أو المركب الراسيمي مع مركب مساعد فعال ضوئيا، على سبيل المثال، حمض فعال ضوئيا، قاعدة فعالة ضوئيا أو كحول فعال ضوئيا، وفقا للمجموعات الحمضية، القاعدية القابلة للتعديل الموجودة في المركبات التي لها الصيغة (١)، لتشكيل مخاليط من

أملاح صنوية فراغية أو مشتقات وظيفية مثل الإسترات وفصلها إلى الأصناء الفراغية التي يمكن أن يطلق فيها البد المرغوب بالكيفية المألوفة الملائمة. ومن أمثلة قواعد أحماض وكحولات ملائمة قواعد شبه قلووية فعالة ضوئياً، مثل سترينين، سينكونين أو بروسين، أو ش أو ي- (افنيل) إثيل أمين، ٣-بيبولين، ابيرين، أمفيتامين وقواعد مشابهة يمكن الحصول عليها تخليقياً، أحماض كربوكسيلية أو كبريتونية فعالة ضوئياً، مثل حمض الكينيك أو حمض ش أو ي-الطرطريك، حمض ش أو ي-ثاني أورثو الطرطريك، حمض ش أو ي-الماليك، حمض ش أو ي-المنديليك أو حمض ش أو ي-كافور كبريتونيك، أو كحولات فعالة ضوئياً، مثل البورنيول أو ش-أو ي- (١-فنيل) الإثانول.

ويتعلق كذلك الاختراع بأشكال العملية تلك التي تستخدم فيها مركب يمكن الحصول عليه في صورة مادة وسيطية عند أي مرحلة من العملية كمادة أولية ثم تجرى الخطوات المتبقية، أو التي تستخدم فيها المادة الأولية في صورة ملح أو، بصفة خاصة، تشكل تحت ظروف التفاعل.

ويتعلق كذلك الاختراع بشكل مفضل بتراكيب صيدلية تشتمل على المركبات التي لها الصيغة (١) وفقاً للاختراع أو أملاح مقبولة صيدلياً منها كمقومات فعالة.

وتكون التراكيب الصيدلية وفقاً للاختراع، التي تشتمل على مركب وفقاً للاختراع أو ملح مقبول صيدلياً منها، عبارة عن تراكيب صيدلية تعطى معويًا مثلاً عن طريق الفم أو المستقيم، أو لا معويًا لحيوانات من ذوات الدم الحار، تشتمل على مقوم فعال عقاقيرياً لوحده أو مع حامل مقبول صيدلياً. وتعتمد الجرعة اليومية من المقوم الفعال على عمر وحالة الفرد إضافة إلى طريقة الإعطاء.

وتشتمل التراكيب الصيدلية الجديدة، على سبيل المثال، على مقوم فعال بنسبة مئوية تتراوح من حوالي ١٠% إلى حوالي ٨٠%، ويفضل من حوالي ٢٠% إلى حوالي ٦٠%. وتكون التراكيب الصيدلية وفقاً للاختراع التي تعطى معويًا أو لا معويًا، على سبيل المثال، في صورة جرعة موحدة، مثلاً في صورة حبوب مسكرة، أقراص، كبسولات أو تحاميل وكذلك أو أمبولات. وتحضر التراكيب بكيفية معروفة بحد ذاتها، على سبيل المثال، باستخدام عمليات خلط، تشكيل حبيبات، تعجين، إذابة أو تجفيد تقليدية. فعلى سبيل المثال، يمكن الحصول على

تراكيب صيدلية تعطى عن طريق الفم بمزج المقوم الفعال مع حوامل صلبة، وحسب الرغبة، تشكيل حبيبات من الخليط الناتج، ومعالجة الخليط أو الحبيبات حسب الرغبة أو الحاجة، بعد إضافة السواغات المناسبة إنتاج أقراص أو ألبيد الحبوب المسكرة.

وتكون الحوامل الملائمة بصفة خاصة، عبارة عن مواد مألوفة مثل السكر، على سبيل

المثال لاكتوز، سكروز، مانيتول أو سوربيتول، مستحضرات سليولوزية و/أو مركبات فوسفات الكالسيوم، على سبيل المثال، فوسفات ثالث الكالسيوم، أو فوسفات هيدروجين الكالسيوم، وكذلك مواد رابطة مثل معاجين نشوية باستخدام، على سبيل المثال، نشار الذرة، القمح، الأرز، أو البطاطا، جيلاتين، كثيراء، مثيل سليولوز و/أو بيروليديون متعدد الفينيل، وحسب الرغبة مواد مفتتة، مثل النشويات المذكورة أعلاه، وكذلك نشا كربوكسي مثيل، بيروليديون متعدد الفينيل متقاطع الروابط، آجار، حمض الألجينيك أو ملح منه، مثل ألجينات الصوديوم.

وتكون السواغات، بصفة خاصة عبارة عن عوامل الانسياب، عوامل تحكم بالانسياب ومزلاقات، على سبيل المثال، حمض السيليسيك، الطلق، وحمض السيتاريك أو أملاح منها، مثل ستيرات المغنيسيوم أو الكالسيوم، و/أو جليول متعدد الإثيلين. ويزود لب الحبة المسكرة بأغلفة معوية ملائمة حيث تستخدم بشكل اختياري من بين محاليل أخرى، محاليل سكرية مركزة يمكن أن تشمل على الصمغ العربي، الطلق، بيروليديون متعدد الفينيل جليول متعدد الإثيلين و/أو ثاني أكسيد التيتانيوم، أو محاليل تغليف في مذيبات عضوية ملائمة أو مخاليط من مذيبات لتحضير الأغلفة المعوية، محاليل من مستحضرات سليولوزية ملائمة، مثل فثالات أسيتيل أو فثالات هيدروكسي بروبيل مثيل سليولوز ويمكن إضافة أصباغ أو خضاب إلى الأقراص وأغلفة الحبوب المسكرة، على سبيل المثال، لأغراض تمييزية أو للدلالة على جوع مختلفة من المقوم الفعال.

وتكون التراكيب الصيدلية الأخرى التي يمكن إعطائها عن طريق الفم عبارة عن كبسولات جيلاتينية صلبة وكذلك، كبسولات لينة محكمة الإغلاق مصنوعة من جيلاتين وملدن مثل جليسرول أو سوربيتول. ويمكن أن تشمل الكبسولات الجيلاتينية الصلبة على المقوم الفعال في صورة حبيبات، على سبيل المثال في خليط مع مواد مألوفة، مثل اللاكتوز، مواد رابطة، مثل النشويات و/أو مزلاقات مثل الطلق أو ستيرات المغنيسيوم، وحسب الرغبة مع

مثبتات. وفي الكبسولات اللينة، يفضل أن يكون المقوم الفعال مذابا أو معلقا في سوائل ملائمة، مثل زيوت دهنية، زيت بارافيني أو جليكولات متعددة الإثيلين سائلة، ومن الممكن كذلك إضافة مثبتات.

وتكون التراكيب الصيدلانية الملائمة التي يمكن إعطائها عن طريق المستقيم، على سبيل المثال، عبارة عن تحاميل تتكون من توليفة من المقوم الفعال مع مادة التحميلة الأساسية. وتكون مواد التحميلة الأساسية الملائمة على سبيل المثال، عبارة عن جليسيريدات ثلاثية طبيعية أو تخليقية، هيدروكربونات بارافينية، جليكولات متعددة الإثيلين أو ألكانولات مرتفعة. ويمكن كذلك استخدام كبسولات جيلاتينية تعطى في المستقيم تشتمل على توليفة من المقوم الفعال ومادة أساسية. وتشتمل مواد أساسية ملائمة، على سبيل المثال، على جليسيريدات ثلاثية سائلة، جليكولات متعددة الإثيلين وهيدروكربونات بارافينية .

ويوجد تراكيب ملائمة للإعطاء الاعموي بالتسريب و/أو الحقن وبصفة خاصة محاليل مائية من مقوم فعال في صورة ذائبة في الماء، على سبيل المثال، في صورة ملح ذائب في الماء، على سبيل المثال، في صورة ملح ذائب في الماء، وكذلك معلقات من المقوم الفعال، مثل معلقات زيتية مناظرة، تستخدم مذيبات أو سواغات محبة للدهن ملائمة مثل زيوت دهنية، على سبيل المثال، زيت السمسم، أو إسترات لحمض دهني تخليقي، على سبيل المثال، أوليات إثيل أو جليسيريدات ثلاثية، أو معلقات مائية تشتمل على مواد تزيد اللزوجة، على سبيل المثال، كربوكسي مثيل سليلوز، سوربيتول و/أو ديكستران، وكذلك بشكل اختياري مثبتات.

ويعتمد مقدار الجرعة من المقوم الفعال على نوع الحيوان من ذوات الدم الحار، عمر وحالة الفرد وكذلك طريقة الإعطاء. وتبلغ الجرعة اليومية التقريبية المقدره عادة في حالة إعطائها عن طريق الفم إلى مريض يزن تقريبا ٧٥ كجم من حوالي ١٠ مجم إلى حوالي ٥٠٠ مجم.

وتقدم الأمثلة التالية لتوضيح الاختراع، وتعطى درجات الحرارة بالدرجات المئوية والضغط بملي بار.

وفي أطيايف الرنين النووي المغناطيسي (ر ن م) تستخدم الرموز التالية:

٢٥ ف: طيف مفرد

ز: طيف مزدوج

ث: طيف ثلاثي

ع: طيف متعدد

ج: الصيغة الجزيئية

وتدل الرموز التالية على ما يلي:

ط ك: مطياف الكتلة

EI: الشدة الإلكترونية

FD: كاشف لهب

وعند تسمية المركبات تدل الرموز على ما يلي:

ش: شذر (مركب يحرف الضوء باتجاه اليمين).

ي: يسر (مركب يحرف الضوء باتجاه اليسار).

ثث: ثالثي

المثال (١): N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين

أذيب ٤,٥ جم (٦٥ ملي مول) من مثيل روبراجيل أمين في ٧٥ مل من بنزين و ٢٥

مل من مثنول. وأضيف ٧,٠ (٢٥ ملي مول) من محلول من ١-برومو مثيل ثاني بنز [ب، و]

أكسيبنيل في ٢٥ مل من بنزين قطره خلال نصف ساعة عند درجة حرارة بلغت ٤٠ د.م.

وعند اكتمال الإضافة قلب المزيج لمدة نصف ساعة إضافية عند درجة حرارة تراوحت بين

٤٠-٥٠ د.م، وصب في الماء، وغسل ثلاث مرات باستخدام الماء واستخلص باستخدام

حمض مثنان كبريتونيك تركيزه ٥%. وجعل الطور المائي الحمضي قاعديا باستخدام أمونيا

مركزة واستخلص باستخدام ثني إثيل أثير. وجفف الطور الأثيري فوق كبريتات الصوديوم

وركز بالتبخير. ونتج عن تبلور الركاز في الأثير البترولي ٥,٣ جم من N-(ثاني بنز [ب، و]

أكسيبنيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين المعروف باسم ١٠-N-بروباينيل-

N-مثيل-أمين) مثيل ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل بمعدل إنتاج = ٧٧% درجة الانصهار:

٦٦-٦٧ د.م.

المثال (٢): هيدوكلوريد N-أليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠)-مثيل) أمين

بخ ٠,٥ مل (١,٧٤ ملي مول) من محلول من ١٠-برومو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل إلى محلول من ٠,٣٠ مل (٤ ملي مول) من أليل أمين في ٠,٩ مل من ميثانول لا مائي عند درجة حرارة بلغت ٥٠ د.م وقلب المزيج لمدة ٣٠ دقيقة. وأضيف ث-بوتيل مثيل أثير وستيرات الإثيل واستخلص المزيج ثلاث مرات باستخدام ٢٠ مل من حمض هيدروكلوريك تركيزه ١ عياري في كل مرة، وجعلت الأطوار المائية بعد مزجها قاعدية باستخدام كريات من هيدروكسيد البوتاسيوم واستخلصت مرتين باستخدام اسيتات الإثيل، وجففت الأطوار العضوية فوق كبريتات الصوديوم وركزت. وأضيف ٠,٣٥ مل (٠,٧٠ ملي مول) من حمض هيدروكلوريك أثيري تركيزه ٢ عياري إلى ١٨٠ مجم من أمين خام في ٢ مل من ثاني إثيل أثير، وغسل الهيدروكلوريد المترسب أبيض اللون باستخدام ثاني إثيل أثير وجفف تحت خواء شديد عند درجة حرارة بلغت ٤٠ د.م. فنتج ٢٠٠ مجم (٦٦٧ ميكرو مول) من المركب المسمى في العنوان المعروف باسم ١٠-أليل-أمينو مثيل ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل بمعدل إنتاج = ٣٩% في صورة بلورات بيضاء اللون؛ ودرجة انصهار: تراوحت بين ١٤٨-١٥٨ د.م؛ ^1H ر ن م (CD_3OD ، ٢٠٠ ميغاهز): (٣,٧٤، ز)، (٤,٣٥، ز)، (٥,٥٥، ع)، (٥,٩٥، ع)، (٧,٢٠-٧,٥٨، ع)، (٧,٦٣، ج⁺) قاعدة طلاقة، ٢٢٢، ٢٠٨، ١٨١، ١٦٥، ١٥٢.

المثال (٣): هيدروكلوريد N-أليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠)-مثيل) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل وN-مثيل أليل أمين. فنتج المركب بمعدل = ٧١%؛ درجة الانصهار: ١٥٣-١٥٦ د.م؛ ^1H ر ن م (CD_3OD ، ٢٠٠ ميغاهز): (٢,٨٥، ف)، (٣,٨٦، ز)، (٤,٥٠، ف عريضة)، (٥,٦٠، ز)، (٥,٦٨، ف)، (٦,٠٠، ع)، (٧,٢٠-٧,٦٠، ع)، (٧,٦٣، ج⁺) قاعدة طلاقة، ٢٧٧، ٢٠٨، ١٨١، ١٥٢.

المثال (٤): N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠)-مثيل) N-بروباينيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل وN-مثيل N-بروبارجيل أمين، كقاعدة طلاقة،

واستشرب على هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيتات الاثيل بنسبة ١:٤ وبلور في مقدار صغير من أثير بترولي. فنتج المركب بمعدل = ٧٤%؛ درجة الانصهار: ٦٧-٦٨ د.م؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٣٠٠ ميجاهز): ٢,٣٠ (ز، ه١)، ٢,٤٢ (ف، ه٣)، ٣.٤٨ (ث، ه٢)؛ ٣,٦٥ (ف، ه٢)، ٦,٩٠ (ز، ه١)، ٧,٠٨-٧,٣٦ (ع، ه٧)، ٧,٥٦ (ع، ه١)؛ ط ك: ٢٧٥ (ج⁺)، ٢٣٢، ٢٠٨، ١٨١، ١٦٥، ١٥٢؛

التحليل: C = ٨٢,٧٧% (٨٢,٨٨)؛ H = ٦,١٨% (٦,٢٢)؛ N = ٤,٩٩% (٥,٠٩).

وكان المركب المسمى في العنوان مماثلا للمنتج وفقا للمثال (١).

المثال (٥): أزالات N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل-N-بروباينيل (٢)

أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من قاعدة

طلقة باستخدام حمض الأكرليك في إثنول. درجة الانصهار: ٢٠٢-٢٠٥ د.م؛

التحليل C = ٦٨,٧٩% (٦٩,٠٣)، H = ٥,٢٩% (٥,٢٤)؛ N = ٣,٨٦% (٣,٨٣).

المثال (٦): N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل) أمين (في صورة هيدروكلوريد)

أضيف ١,٠ جم (٣,٤٨ ملي مول) من ١٠-برومو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبييل

في ٣ مل من تولوين قطرة قطرة عند حرارة بلغت ٤٠ د.م إلى ٣٠ مل من مثنول مشبع

بالأمونيا وقلب المزيج لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة تراوحت بين ٣٥-٥٠ د.م وطوال

الليل عند درجة حرارة الغرفة. وأزيل المذيب جزئيا، وأذيب مزيج التفاعل في ثث-بوتيل

مثيل أثير، وغسل باستخدام محلول من هيدروكسيد الصوديوم تركيزه ٠,١ عياري واستخلص

باستخدام حمض الهيدروكلوريك تركيزه ١ عياري. وجعل الطور المائي قاعديا باستخدام

كريات هيدروكسيد الصوديوم واستخلص باستخدام ثث-بوتيل مثيل أثير، وجفف الطور

العضوي فوق كبريتات الصوديوم وأزيل المذيب. فنتج ٣٤٩ مجم (١,٥٦ ملي مول) من N-

(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل) أمين بمعدل إنتاج = ٤٥% في صورة زيت لونه

أصفر فاتح. وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام أسيتات

الإثيل واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٠٩.

المثال (٧): هيدروكلوريد N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين

١٠

١٥

٢٠

٢٥

قلب خليط من ١,١ جم (٣,٠٤٤ ملي مول) من ثث-بوتيل إستر لحمض N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل)-بروباينيل (٢) كرباميك و ١,٤٥ مل من حمض مثنان كبريتونيك في ١,٠ مل من ديوكسان و ٩ مل من ثاني كلورو مثنان لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة وأضيف محلول من هيدروكسيد الصوديوم تركيزه ٢ عياري واستخلص المزيج مرتين باستخدام ثاني كلورو مثنان. وركز الطور العضوي باستخدام مبخر دوراني، وأذيب في أسيتات الإثيل واستخلص ٣ مرات باستخدام حمض الهيدروكلوريك تركيزه ١ عياري، وجعل الطور المائي قاعديا باستخدام كريات من هيدروكسيد البوتاسيوم واستخلص ٣ مرات باستخدام ثاني كلورو مثنان وجفف فوق كبريتات الصوديوم وركز. وأذيب الزيت الخلم لونه بني فاتح في حمض هيدروكلوريد أثيري تركيزه ٢ عياري وركز. وأعيد بلورة الهيدروكلوريد الخام (بلورات بيضية اللون) من مزيج من أسيتات الإثيل/مثنانول فنتج ٣٨٦ مجم (١,٣٠ ملي مول) من هيدروكلوريد N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل)-N-بروباينيل (٢) أمين بمعدل إنتاج = ٤٢% المعروف باسم هيدروكلوريد ١٠-بروبارجيل أمينو مثنان ثاني بنز [ب، و] أكسيبين في صورة بلورات بيضاء اللون؛ درجة الانصهار: ١٨١-١٨٣ د.م؛ ط ك ٢٦١ (ج⁺، قاعدة طلقة)، ٢٢٢، ١٨١، ١٦٥، ١٥٢.

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال، بالكيفية التالية:

أ) ثث بوتيل إستر لحمض ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل كرباميك

أضيف ٢,٢٥ جم (١٠,٣٣ ملي مول) من ثاني كربونات ثاني ثث-بوتيل (BOC)₂O عند درجة حرارة الغرفة إلى ٢,٣ جم (١٠,٣ ملي مول) من محلول من N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل) أمين في ٢٠ مل من ثاني كلورو مثنان وقلب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة وأطلق المذيب باستخدام مبخر دوراني فنتج ٣,٦١ جم من ثث-بوتيل إستر لحمض ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل-كرباميك في صورة زيت خام أصفر اللون أصبح صلبا عند تركه ليستقر؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سليكا بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:٩ واستخدام أشعة فوق بنفسجية إن معدل الانسياب = ٠,٣٦. ب) ثث-بوتيل إستر لحمض ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) -مثيل-بروباينيل (٢) كرباميك

وضع ١,٠ جم (٣,٠٩١ ملي مول) من ثث-بوتيل إستر لحمض ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل-كرباميك في ١٠ مل من ثاني مثيل فورماميد وأضيف ٠,٢٢ جم (٤,٦٣٦ ملي مول) من معلق من هيدريد الصوديوم تركيزه ٥٥% (في زيت) عند درجة حرارة الغرفة وقلب المزيج لمدة ١٥ دقيقة ومن ثم أضيف ٠,٢٧٩ مل (٣,٧٠٩ ملي مول) من بروميد بروبارجيل قطرة قطرة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ساعة واحدة، أضيف ماء ومقدار قليل من ماء أجاج ومزج ثث-بوتيل مثيل أثير مع. وغسل الطور العضوي ٤ مرات باستخدام ماء وجفف فوق كبريتات الصوديوم وركز. فنتج ١,١٠٦ جم (٣,٠٦ ملي مول) من ثث-بوتيل إستر لحمض ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل-بروبانيل (٢) كرباميك بمعدل إنتاج = ٩٨,٨% في صورة زيت بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ٩:١ أن معدل الانسياب = ٠,٤٥.

المثال (٨): هيدروكلوريد N-(١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل)-N-

مثيل-N-بروبانيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى بالعنوان بطريقة مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين باستخدام N-مثيل-N-بروبانيل أمين. فنتج بمعدل = ٧٥%؛ درجة انصهاره: لم تحدد، (في صورة رغوة بيضاء)؛
 ^1H ر ن م (CDCl₃, ٢٠٠ مجـاهز): (٢,٣٥ ز، H₂)؛ (٢,٤٥ ف، H₃)؛ (٣,٥١ ز، H₂)
 (٣,٧٠ ف، H₂)؛ (٧,١٠-٧,٤٠ ع، H_٧)؛ (٧,٦١ ع، H_١).
 ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال، بالكيفية التالية:

أ) ٢-كلورو-٦-فنوكسي-بنز الدهيد ٢٠

سخن مزيج من ١٥,٨ جم (١٠٠ ملي مول) من ٢-كلورو-٦-فلورو بنز الدهيد، ٩,٤ جم (١٠٠ ملي مول) من فينول و ٢٠,٧ جم (١٥٠ ملي مول) من كربونات البوتاسيوم في ١٥٠ مل من ثاني مثيل أسيتاميد مع الترجيع لمدة ٤ ساعات. وترك المزيج ليبرد، وأضيف الماء واستخلص المزيج ٣ مرات باستخدام ثث-بوتيل مثيل أثير. وغسلت الأطوار العضوية باستخدام محلول من هيدروكسيد الصوديوم تركيزه ٢ عياري وماء أجاج وجفف فوق كبريتات ٢٥

الصوديوم وركزت. ونتج عن التقطير باستخدام أنبوب بصلي عند درجة حرارة بلغت ١٧٥ د.م وضغط بلغ ٠,٠٤ ملي بار، ١٩,٤٦ جم (٨٣,٦٤ ملي مول) من ٢-كلورو-٦-فنووكسي-بنزالدهيد بمعدل إنتاج = ٨٣,٦% في صورة زيت أصفر اللون؛ ^1H ر ن م (CDCl₃، ٢٠٠، مياهاز): ٦,٧٥-٧,٤٥ (ع، هـ)، ١٠,٥٨ (ف، هـ).

٥ (ب) (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل) مثنول

أضيف ١٩,٠ جم (٧٧,٦٧ ملي مول) من ٢-كلورو-٦-فنووكسي-بنزالدهيد في تقريبا ٤٠ مل من رابع هيدروفوران قطرة قطرة عند درجة حرارة الغرفة خلال ٣٠ دقيقة إلى معلق من ٤,٤٢ جم (١١٦,٥ ملي مول) من هيدريد ألومنيوم ليثيوم في تقريبا ١٥٠ مل من رابع هيدروفوران. ومن ثم سخن المزيج مع الترجيع لمدة ٤ ساعات وبرد وحلمىء باستخدام ٤,٤ مل من الماء، ٤,٤ مل من هيدوكسيد الصوديوم تركيزه ٤ عياري و ١٣,٢ مل من ماء. وسخن مزيج التفاعل إلى الغليان مع الترجيع لمدة ٣٠ دقيقة وبرد رشح، وأذيب الركاز الناتج من المرشح الماص ٣ مرات في أسيتات الإثيل وجلي مع الترجيع لمدة ١٥ دقيقة ورشح. وركزت المواد الراشحة بعد مزجها. فنتج ١٧,٩٧ جم (٧٦,٥٧ ملي مول) من (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-مثنول خام بمعدل إنتاج = ٩٤% في صورة زيت أصفر اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق البنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٦٨؛ ^1H ر ن م (CDCl₃، ٢٠٠، مياهاز): ٤,٩ (ف، هـ)؛ ٧,٤٠-٦,٧٦ (ع، هـ).

١٥ (ج) (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-برومومثن

سخن ١٧,٥ جم (٧٠,٩٤ ملي مول) من (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-مثنول مع الترجيع لمدة ٣ ساعات في ١٥٠ مل من حمض هيدروبروميك تركيزه ٤٨%. وبرد المزيج وأضيف الماء واستخلص المزيج ٣ مرات باستخدام أسيتات الإثيل. وغسلت الأطوار العضوية باستخدام ماء أجاج وجففت فوق كبريتات الصوديوم وركزت. فنتج ٢١,٢١ جم من (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-برومومثن بمعدل إنتاج أكبر من ١٠٠% في صورة زيت أصفر اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل

الانساياب = ^1H ٠.٠,٧٠ ر ن م (CDCl_3 , ٢٠٠ ميگاهز): ٤,٧٨ (ف، H_2)؛ ٦,٧٠-٧,٤١ (ع، H_8).

(د) (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل) أسيتونتريل

أضيف محلول من ٢١,٠ جم (٧٠,٥٧ ملي مول) من (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل) برومو مثنان في ١٦,٥ مل من إثنول قطرة قطرة عند درجة حرارة بلغت ٨٠ د.م إلى محلول من ٤,٥ جم (٩١,٧٤ ملي مول) من سيانيد الصوديوم في ٩,٢ مل من ملاء و ٢,٣ مل من إثنول وسخن مزيج التفاعل إلى الغليان مع الترجيع لمدة ٤ ساعات. وبعد التبريد، ركز المزيج باستخدام مبخر دوراني، وأذيب الركاز في أسيتات الإثيل وغسل الطور العضوي مرتين باستخدام ماء ومرة واحدة باستخدام ماء أجاج وجفف فوق كبريتات الصوديوم وركز واستشرب على هلام سيليكات بالتصويل باستخدام أسيتات الإثيل فنتج ١٠,٨٢ جم (٤٤,٤٠ ملي مول) من (٢-كلورو-٦-فنووكسي فنييل)-أسيتونتريل بمعدل إنتاج = ٦٣% في صورة زيت بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام أسيتات الإثيل واستخدام أشعة فوق بنفسجية) أن معدل الانساياب = ^1H ٠.٠,٤٢ ر ن م (CDCl_3 , ٢٠٠ ميگاهز): ٣,٩٦ (ف، H_2)، ٦,٧٤-٧,٤٦ (ع، H_8).

(هـ) حمض ١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

أضيف ١٠,٨٢ جم (٤٤,٤٠ ملي مول) من (٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-أسيتونتريل و ٧,٨٥ جم (٥٣,٧٢ ملي مول) من ثاني إثيل إستر لحمض الأكرليك عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول إثنولات الصوديوم محضر حديثا من ١,٥ جم (٥٣,٧٢ ملي مول) من الصوديوم في ٥٠ مل من إثنول) وقلب المزيج لمدة ١٨ ساعة. وجعل المزيج حامضيا باستخدام حمض الهيدروكلوريك تركيزه ١ عياري وركز باستخدام مبخر دوراني واستخلص مرتين باستخدام أسيتات الإثيل وغسل الطور العضوي باستخدام ماء أجاج وجفف فوق كبريتات الصوديوم وركز فنتج ١٥,٩٩ جم من مادة وسيطة خام (إثيل إستر لحمض ٣-٢-كلورو-٦-فنووكسي-فنييل)-٢-هيدرووكسي-٤-نتريلو-بوتينيك (٢)). ووضع ١٥,٠ جم (حوالي ٤٣,٦ ملي مول) من المادة الوسيطة السابقة في ١٠٥ مل من حمض أسيتيك جليدي وقلب لمدة ٢٠ دقيقة، وأضيف ٥١,٩ مل من الماء و ٥١,٩ مل من حمض الكبريتيك ببطء

وسخن المزيج مع الترجيع لمدة ٤ ساعات ومن ثم لمدة ١٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. واستخلص مزيج التفاعل باستخدام أسيتات الإثيل وغسل الطور العضوي باستخدام ماء وغسل ٣ مرات باستخدام هيدروكسيد الصوديوم تركيزه ٤ عياري واستخلص الطور المائي مرة واحدة باستخدام أسيتات الإثيل. جعلت الأطوار المائية حامضية باستخدام حمض هيدروكلوريك مركز واستخلصت ٣ مرات باستخدام أسيتات الإثيل وجفف الطور العضوي فوق كبريتات الصوديوم وركز. فنتج ٧,٧١ جم (١٨,٢٧ ملي مول) من حمض ١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيين-١٠- كربوكسيليك بمعدل إنتاج = ٦٠,٣% في صورة مادة صلبة صفراء اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٢١,٠؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٧,١٥-٧,٤٧ (ع، هـ)، ٧,٦٨ (ع، هـ)، ٨,٣٩ (ف، هـ).

(و) (١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيينيل (١٠)) مثانول

أضيف ٢,٠ مل (١٨,٣٣ ملي مول) من N-مثيل مورفولين و ٢,٤ مل (١٨,٣٣ ملي مول) من كلورو فورمات ايزو بوتيل قطرة قطرة عند درجة حرارة بلغت ١٥ د.م تحت الصفر المئوي إلى محلول من ٥,٠ جم (١٨,٣٣ ملي مول) من حمض ١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيين-١٠- كربوكسيليك في ثاني ثوكسي إثنان. وبعد ٥ دقائق، أجري ترشيح وعند درجة حرارة بلغت ١٥ د.م تحت الصفر المئوي أضيف محلول من ١,٣٩ جم (٣٦,٦٧ ملي مول) من بوروهيدريد الصوديوم في ١٥ مل من الماء قطرة قطرة إلى المادة الراشحة. وقلب المزيج لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة بلغت ١٥ د.م تحت الصفر المئوي ومن ثم أضيف ٣٥ مل من حمض الهيدروكلوريك تركيزه ١ عياري وترك المزيج ليهدأ إلى درجة حرارة الغرفة. وجعل مزيج التفاعل قاعديا باستخدام هيدروكسيد الصوديوم واستخلص ٤ مرات باستخدام أسيتات الإثيل. وغسل الطور العضوي مرة واحدة باستخدام الماء وجفف فوق كبريتات الصوديوم وركز. فنتج ٤,٥٨ جم (١٧,٧ ملي مول) من (١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيينيل (١٠))-مثانول خام بمعدل إنتاج = ٩٦,٦% في صورة زيت أصفر اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ باستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب

= ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٢,٤٢ (ف عريض، H_1)، ٤,٧١ (ف، H_2)،
٧,٤٥-٧,١٠ (ع، H_V).

(ز) ١٠-برومو مثيل-١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

سخن ٤,٥٨ جم (١٧,٧ ملي مول) من (١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل
(١٠)-مثنول مع الترجيع في ٥٠ مل من حمض الهيدروبروميك تركيزه ٤٨% لمدة
ساعتين. وبرد المزيج وأضيف الماء واستخلص المزيج ٣ مرات باستخدام أسيتات الإثيل.
وغسلت الأطوار العضوية باستخدام ماء أجاج وجففت فوق كبريتات الصوديوم وركزت. فنتج
٥,٥٧ جم من منتج خام أصبح صلبا عند تركه ليستقر (لمدة ٣ أيام). ونتج عن إعادة التبلور
في مزيج من ث-بوتيل مثيل أثير/هكسان ٢,٢٠٥ جم (٦,٨٦ ملي مول) من ١٠-برومو
مثيل-١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين بمعدل إنتاج = ٣٨,٧% في صورة بلورات لونها
بيجي فاتح؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام أسيتات
الإثيل واستخدام الأشعة فوق البنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٧٣؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠
ميجاهز): ٤,٦٠ (ف، H_2)، ٧,١٥-٧,٥٨ (ع، H_8).

المثال (٩): N-مثيل-N-بروباينيل (٢)-N-(٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل

(١٠) مثيل أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بطريقة مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من
١٠-برومو مثيل-٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين وN-مثيل-بروبارجيل أمين
واستشرب على هلام سيليكات في صورة قاعدة طلاقة بالتصويل باستخدام مزيج من
هكسان/أسيتات الإثيل بنسبة ١:١ وبلور في مقدار قليل من أثير بترولي، بمعدل إنتاج
= ٥٦%؛ درجة الانصهار: ٦٦-٨٠ د.م؛

^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ١,٨٠ (ث، H_1)؛ ٢,٤ (ف، H_3)، ٣,٤٦ (ز، H_2)،
٣,٦٥ (ف، H_2)، ٦,٩١ (ف عريض، H_1)، ٧,١٥-٧,٥٨ (ع، H_V)، ط ك: ٣٤٣ (ج⁺)،
٣٤٠، ٣٧٦، ٢٤٩، ٢٠٥، ١٧٨، ١٥٢.

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال بالكيفية التالية

(أ) ٢-فنوكسي-٤-ثالث فلورو مثيل-بنز الدهيد

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨) من ٢- فلورو-٤-ثالث فلورو مثيل-بنزالدهيد وفينول. معدل إنتاجه: ٧٨% في صورة بلورات فاتحة اللون بلورت في هكسان؛ درجة الانصهار: ٥٧-٥٩ د.م، وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/ هكسان بنسبة ١:١ وباستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٧١؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 , ٢٠٠ ميجاهز): ٧,٠٨-٧,٥٠ (ع—، HV)، ٨,٠٥ (ز، H١)، ١٠,٦٠ (ف، H١). ط ك ٢٦٥/٢٦٦ (ج⁺) ٢١٧، ١٨٨.

ب) حمض ٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

سخن مزيج من ١٠,٠ جم (٣٧,٥٩ ملي مول) من ٢-فنوكسي-٤-ثالث فلورو مثيل-بنزالدهيد، ١٠,٠٩ جم (٥٦,٤٠ ملي مول) من حمض الهيپوريك و ٣,٧٠ جم (٤٥,١٠ ملي مول) من أسيتات الصوديوم في ٣٨ مل من أنهيدريد الأسيتك عند درجة حرارة بلغت ٨٥ د.م لمدة ٨٠ دقيقة. ثم برد إلى درجة حرارة بلغت ٣٢ د.م وأضيف ١٩ مل من الماء وسخن المزيج عند درجة حرارة بلغت ٦٥ د.م لمدة ٣٠ دقيقة. وبعد تبريد المزيج إلى درجة حرارة بلغت تقريبا ٥ د.م وأضيف ١٩ مل من حمض كبريتيك مركز قطرة قطرة ومن ثم سخن المزيج مع الترجيع باستخدام حمام مائي بلغت درجة حرارته ١٤٠ د.م لمدة ساعتين. ورشح الراسب البني اللون الذي تشكل عند التبريد وغسل باستخدام ٥٠% من حمض الأسيتيك وغسل باستخدام الماء حتى أصبح متعادل وجفف فنتج ٧,٤٢ جم (٢٤,٢٣ ملي مول) من حمض ٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك بمعدل إنتاج = ٦٥% في صورة بلورات بيضية اللون؛ درجة الانصهار: ١٨٠ د.م، ^1H ر ن م (CDCl_3 , ٢٠٠ ميجاهز): ٧,٦٥-٧,٢ (ع، H٨)، ٨,٠٩ (ف، H١) ٢٠.

ج) (٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)) مثنول

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨و)، من حمض ٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك. وبلور المنتج في مزيج من ث-بوتيل مثيل أثير/هكسان، بمعدل إنتاج = ٧٥,٢% في صورة بلورات بيضاء اللون، وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكات بالتصويل باستخدام مزيج من ٢٥

أسيئات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدم أشعة فوق بنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٣١؛
 ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٢,٧٦ (ف عريض، H_1)، ٤,٧٢ (ف، H_2)، ٦,٩٦،
 (ف، H_1)، ٧,١٦-٧,٤٨ (ع، H_7).

(د) ١٠-برومو مثيل-٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨) من
 (٣-ثالث فلورو مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)-مثنول. وبلور المنتج في هكسان
 فنتج المركب بمعدل = ٩٢% في صورة بلورات بيضاء اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة
 رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من أسيئات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١
 واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٧٠؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز):
 ٤,٥٥ (ف، H_2)، ٧,٠٤ (ف، H_1)؛ ٧,٢٠-٧,٦٠ (ع، H_7)؛ ط ك $^{356}/^{304}$ (ج⁺)، ٢٧٥،
 ٢٤٩، ٢١٩، ٢٠٦، ٢٠٥، ١٧٨، ١٧٦.

المثال (١٠): هيدروكلوريد N-(٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل)-N-

مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لطريقة تحضير مركب المثال (٢)
 من ١٠-برومو مثيل-٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين وN-مثيل-بروبارجيل أمين. فنتج
 المركب بمعدل = ٦٨% في صورة بلورات بيضية اللون، درجة الانصهار: ١٨٩-١٩٥ د.م،
 ^1H ر ن م (CD_3OD ، ٢٠٠ ميجاهز): ٢,٩٦ (ف، H_3)، ٣,٤٩ (ع (ث)، H_1)، ٤,١٥ (ع-
 (ز)، H_2)، ٤,٦٠ (ف عريض، H_1)، ٧,٢٠-٧,٦٥ (ع، H_8)؛ ط ك: ٣,٩ (ج⁺)، قاعدة
 طلقة، ٢٦٦، ٢٤٤، ٢٤٢، ١٤١، ٢١٥، ٢٠٥، ١٧٦، ١٦٣، ١٥٢.

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال بالكيفية التالية:

(أ) ٢-(٣-كلورو فنوكسي) بنزالدهيد

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لطريقة تحضير مركب المثال (١٨)
 من ٢-فلورو-بنزالدهيد و٣-كلورو فينول. فنتج المركب بمعدل = ٦٩% في صورة زيت
 أصفر اللون بعد التقطير باستخدام أنبوب بصلي عند درجة حرارة تراوحت بين ١٥٠-١٨٠

د.م وضغط بلغ ٠,٠٠١ تور)، ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٧,٣٨-٦,٩٢ (ع—، H_6)، ٧,٥٥ (ع، H_1)، ٧,٩٥ (ع، H_1)، ١٠,٤٨ (ف، H_1) .
ب) حمض ٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (ب٩) من
 ٢- (٣-كلورو فنوكسي)-بنزالدهيد. وبلور المركب في ثت-بوتيل مثيل أثير/هكسان فنتج
 المركب بمعدل = ٢٥% في صورة بلورات لونها أصفر فاتح، وبين الاستشراب على طبقة
 رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١
 واستخدام أشعة فوق البنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,١٥ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠
 ميجاهز): ٧,٥٠-٧,٠٥ (ع، H_8)، ٧,٩٠ (ف، H_1) . ط ك: ٢٧٢/٢٧٤ (ج+).

ج) (٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)) مثنول

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (ا٨) من
 حمض ٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك. فنتج المركب بمعدل = ٩٤%
 في صورة زيت، وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج
 من أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية، أن معدل الانسياب
 = ٠,٣٨ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ١,٧٢ (ف عريض، H_1)؛ ٤,٦٧ (ف، H_2)،
 ٦,٩١ (ف، H_1)، ٧,٤٠-٧,١٠ (ع، H_7)؛ ط ك: ٢٥٨/٢٦٠ (ج+)، ٢١٥/٢١٧.

د) ١٠-برومو مثيل-٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (از) من
 (٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠))-مثنول. وبلور المنتج في هكسان. فنتج
 المركب بمعدل = ٥٦% في صورة بلورات بيضاء اللون على الأغلب؛ درجة الانصهار:
 ١١٧-١١٩ د.م؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام
 أسيتات الإثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٧٠ ^1H
 ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٤,٥١ (ف، H_2)، ٧,٠٣ (ف، H_1)، ٧,٢٤-٧,٥٠ (ع—،
 H_7)؛ ط ك: ٣٢٢/٣٢٢/٣٢٤ (ج+)، بتوزيع نظائر بروم-كلور، ٢٤١/٢٤٣ (توزيع نظائر
 الكلور)، ٢٠٥/٢٠٦، ١٧٦/١٧٨.

المثال (١١): هيدروكلوريد N-(٨-مثنوكسي ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثيل)-N-

مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين وN-مثيل-بروبارجيل أمين. فنتج المركب بمعدل = ٣٥% في صورة بلورات بيضاء اللون، درجة الانصهار: < ٦٠ د.م. (يتحلل). ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٢,٣٣ (ث، H١)، ٢,٤٢ (ف، H٣)، ٣,٤٨ (ز)، (H٢، ٣,٦٢ (ف، H٢)، ٣,٧٨ (ف، H٣)، ٦,٨٠-٦,٩٠ (ع، H٢)، ٧,٠٥-٧,٣٢ (ع، H٦).

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال، بالكيفية التالية:

١٠ أ) حمض ٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٩ب) من ٢-(٤-مثنوكسي فنوكسي)-بنز الدهيد. واستشرب على هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإيثيل/هكسان بنسبة ١:١ ومن ثم بلور في مزيج من أسيتات الإيثيل/هكسان بنسبة ٧:٣. فنتج المركب بمعدل = ١٩% في صورة بلورات بيضية اللون؛ درجة الانصهار: ١٥٠ د.م؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإيثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية أن معدل الانسياب = ٠,٥٨؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٣,٨٠ (ف، H٣)؛ ٦,٩٢ (ز، H١)؛ ٧,١٧-٧,٤٥ (ع، H٧)؛ ٨,١٣ (ف، H١)؛ طك: ٢٦٨ (ج⁺).

ب) ٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنول

٢٠ حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨و) من حمض ٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك. فنتج المركب بمعدل = ٩٦% في صورة زيت بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتات الإيثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٣١؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٣٠٠ ميجاهز): ١,٨٠ (ف عريض، H١)،

٣,٧٨ (ف، H٣)، ٤,٦٩ (ف، H٢)، ٦,٨٢-٧,٣٣ (ع، —، ٨)، ط ك: ٢٥٤ (ج⁺)، ٢١١، ١٨٢، ١٨١، ١٦٨، ١٦٥، ١٥٣، ١٥٢.

(ج) ١٠-برومو مثيل-٨-مثوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨ز) من (٨-مثوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)). مثنول. وبلور المنتج في مزيج من هكسان/ثت بوتيل مثيل أثير. فنتج المركب بمعدل = ٩٦% في صورة بلورات لونها بني فاتح، وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام أسيتات الإثيل واستخدام أشعة فوق بنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٧٠؛ ¹H ر ن م (CDCl₃، ٢٠٠ ميگاهز) ٣,٨٠ (ف، H٣)، ٤,٥٢ (ف، H٢)، ٦,٨٦-٧,٣٧ (ع، H٨).

المثال (١٢): هيدروكلوريد N-(٨-ثت-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)-مثيل)-N-

مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-ثت-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين وN-مثيل-بروبارجيل أمين. فنتج المركب بمعدل = ٢٤% في صورة بلورات بيضية اللون، درجة الانصهار: ١٣٥-١٤٥ د.م؛ ¹H ر ن م (CD₃OD، ٢٠٠ ميگاهز): ١,٣٥ (ف، H٩)، ٢,٩٦ (ف، H٣)، ٣,٥٢ (ث، H١)، ٤,١٧ (ز، H٢)، ٧,١٥-٧,٦٠ (ع، —، H٩)، ط ك: ٣٣١ (ج⁺)، ٢٦٤، ٢٤٩، ٢٣٧، ٢٠٧.

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال، بالكيفية التالية:

(أ) ٢-(٤-ثت-بوتيل-فينوكسي) بنز الدهيد

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (أ٨) من ٢-فلورو بنز الدهيد و٤-ثت-بوتيل فينول. فنتج المركب بمعدل = ٧٧% في صورة زيت أصفر اللون بعد التقطير تحت خواء شديد عند درجة حرارة تراوحت بين ٩٣-١٠٠ د.م وضغط بلغ ٠,٩ ملي بار؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيتات الإثيل بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية، أن معدل

الانسياب = ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ١,٣٥ (ف، H_9)، ٦,٧٥-٧,٥٥ (ع)،
 (٧، ٧,٩٢ (زز، H_1)، ١٠,٥٠ (ف، H_1)، ط ك: ٢٥٤ (ج⁺)، ٢٣٩.
ب) حمض ٨-ثث-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٩ب) من
 ٥-٢ (٤-ثث-بوتيل-فنوكسي)-بنز الدهيد. وبلور المركب في هكسان. فنتج المركب بمعدل
 = ١٦%، في صورة بلورات لونها أصفر فاتح، درجة الانصهار: ٧٢ د.م؛ وبين الاستشراب
 على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة
 ١:٤ واستخدام أشعة فوق البنفسجية، أن معدل الانسياب = ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠
 ميجاهز): ١,٣١ (ف، H_9)، ٧,١٥-٧,٤٥ (ع، H_8)، ٧,٦٢ (ز، H_1)، ٨,١٠ (ف، H_1)،
 ط ك: ٢٩٥ (ج⁺)، ٢٧٩، ٢٣٩.

ج) (٨-ثث-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)) مثنول

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨و) من
 حمض ٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك. فنتج المركب بمعدل إنتاج
 = ٣٠%، في صورة زيت بعد الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليك بالتصويل
 باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة ١:٩ والتقطير باستخدام أنبوب بصلي عند
 ١٥ درجة حرارة بلغت ١٠٠ د.م وضغط بلغ ٠,٣ ملي بار؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة
 من هلام سيليك بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة ١:٩ واستخدام
 أشعة فوق البنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,١١

^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ١,٣٠ (ف، H_9)، ١,٧٢ (ف عريض، H_1)، ٤,٧٥
 (ف، H_2)، ٦,٩٢ (ف، H_1)، ٧,٠٦-٧,٤٥ (ع، H_7)؛ ط ك: ٢٨٠ (ج⁺)، ٢٦٥-٢٣٧.

د) ١٠-برومو مثيل-٨-ثث-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨ز) من
 (٨-ثث-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠)) مثنول. فنتج المركب بمعدل = ٨٥% في
 صورة زيت بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة عن هلام سيليك بالتصويل

باستخدام مزيج من أسيتات الإيثيل/هكسان بنسبة ١:١ واستخدام أشعة فوق بنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٥٨؛

^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ مجـهاز): ١,٣١ (ف، H^9)؛ ٤,٥٨ (ف، H^2)، ٧,٠٥-٧,٤٥ (ع، H^7)، ٧,٦٠ (ز، H^1)، طك: ٣٤٢/٣٤٤ (ج+)، ٢٦٣.

المثال (١٣): هيدروكلوريد N -٦-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسـيبينيل (١٠) مثيل- N -

مثيل- N -بروباينيل (٢) أمين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٢) من ١٠-برومو مثيل-٦-برومو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين و N مثيل-بروبارجيل أمين فنتج المركب بمعدل = ١٤%، في صورة بلورات بيضاء اللون، درجة الانصهار: ١٨٨-١٩٠ د.م؛ ^1H ر ن م (قاعدة طلقة) (CDCl_3 ، ٢٠٠ مجـهاز): ٢,٢٨ (ث، H^1)، ٢,٤٠ (ف، H^3)، ٣,٤٥ (ز، H^2)، ٣,٦٣ (ف، H^2)، ٦,٩٣-٧,٥٠ (ع، H^8)؛ طك: ٣١٠، ٣١٢ (ج+، قاعدة طلقة).

ويمكن تحضير المادة الأولية، على سبيل المثال، بالكيفية التالية:

(أ) [٢]-٢-(٢-كلورو فنوكسي) فنيل] مثنول

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨ب) من حمض ٢-(٢-كلورو فنوكسي)-بنزويك مقطر تحت خواء شديد. فنتج المركب بمعدل = ٥٣%، في صورة زيت أصفر اللون، وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام أسيتات الإيثيل، أن معدل الانسياب = ٠,٧٤؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ مجـهاز): ٢,٦٠ (ف عريض، H^1)، ٤,٧٨ (ف، H^2)، ٦,٧٠-٧,٥٠ (ع، H^8).

FD-طك: ٢٣٤، ٢٣٦ (ج+).

(ب) [٢]-٢-(٢-كلورو فنوكسي)-فنيل]-برومو مثن

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (٨ج) من [٢]-٢-(٢-كلورو فنوكسي)-فنيل]-مثنول. وبلور المركب في هكسان. ونتج المركب بمعدل = ٩٧%، في صورة زيت خام ضارب إلى السمرة بشكل خفيف؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ مجـهاز): ٤,٦٨ (ف، H^2)، ٦,٧٠ (ز، H^1)، ٧,٥٢-٧,٠٢ (ع، H^7)، وبين الاستشواب

على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة ٣:٧ واستخدام أشعة فوق البنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٦٩

(ج) [٢-٢) (كلورو فنوكسي)-فنيل] أسيتونتريل

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (د٨) من [٢-٢) (كلورو فنوكسي)-فنيل]-برومو مثنان. فنتج المركب بمعدل = ٩٩%، في صورة زيت خام بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة ٣:٧ واستخدام أشعة فوق البنفسجية، أن معدل الانسياب = ٠,٥٢؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٣,٩٠ (ف، H_2)، ٦,٦٥-٧,٥٣ (ع، H_8)، ط ك: ٢٩٥ (ج⁺)، ٢٧٩، ٢٣٩.

(د) حمض ٦-برومو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (ه٨) من [٢-٢) (كلورو فنوكسي) فنيل] أسيتونتريل. فنتج المركب بمعدل = ٨٥%، في صورة بلورات بيضاء اللون؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٦,٧٠-٧,٥٠ (ع، H_7)، ٨,٣٢ (ز، H_1)

(هـ) [٦-برومو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنول

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير مركب المثال (و٨) من حمض ٦-برومو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين-١٠-كربوكسيليك. فنتج المركب بمعدل = ٩٩%، في صورة زيت خام بني اللون؛ وبين الاستشراب على طبقة رقيقة من هلام سيليكيا بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان/أسيئات الإثيل بنسبة ٣:٧ واستخدام أشعة فوق البنفسجية. أن معدل الانسياب = ٠,٧؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميجاهز): ٣,٥٤ (ف، H_2)، ٣,٧٠-٧,٤٩ (ع، H_8).

(و) ١٠-برومو مثنول-٦-برومو ثاني بنز [ب، و] أكسيبين

حضر المركب المسمى في العنوان بكيفية مماثلة لتحضير المثال (ز٨) من [٦-برومو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنول. فنتج المركب بمعدل = ٨%، في

صورة زيت لونه برتقالي ضارب إلى السمرة؛ ^1H ر ن م (CDCl_3 ، ٢٠٠ ميغاهز): ٤,٥٣،
(ف، H_2)، ٧,٠٥-٧,٦٠ (ع، H_8).

المثال (١٤):

يمكن كذلك تحضير المركبات التالية بكيفية مماثلة لتحضير مركبات الأمثلة من (١)

إلى (١٣):

N - (١-فلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)- N -مثيل- N -بروباينيل (٢) أمين؛
 N -بنزيل- N - (ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل أمين المعروف باسم ١٠-بنزيل أمينو
مثيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل؛

N -بنزيل- N - (ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)- N -مثيل أمين؛ و

N - (ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثيل)- N -بروبيل- N -بنزيل أمين وأملاح منها

المثال (١٥)

يمكن تحضير أقراص تشتمل كل منها على ٥٠ مجم من N - (ثاني بنز [ب، و]

أكسيبنيل (١٠) مثيل)- N -مثيل- N -بروباينيل (٢) أمين أو ملح منها، على سبيل المثال،
الهيدروكلوريد، كما يلي:

التركيب (١٠٠٠٠٠ قرص)

٥٠٠,٠ جم

المقوم الفعال

٥٠٠,٠ جم

اللاكتوز

٣٥٢,٠ جم

نشا البطاطا

٨,٠ جم

الجيلاتين

٦٠,٠ جم

الطلق

١٠,٠ جم

ستيارات المغنيسيوم

٢٠,٠ جم

ثاني أكسيد السيليكون (مشنت بشكل عالي)

كمية كافية

الإثانول

يخلط المقوم الفعال مع اللاكتوز و ٢٩٢ جم من نشا البطاطا ويرطب الخليط

باستخدام محلول إثنولي من الجيلاتين ويشكل بالتحبيب خلال غربال. وبعد التجفيف، يخلط

المتبقي من نشا البطاطا، ستيارات المغنيسيوم، الطلق وثاني أكسيد السيليكون ويضغط الخليط لتشكيل أقراص تزن كل منها ١٤٥,٠ مجم وتشتمل على ٥٠,٠ مجم من المقوم الفعال، وحسب الرغبة يمكن تزوي الأقرص بأثلام مقسمة لإعداد أدق للجرعة.

المثال (١٦)

مزج محلول مائي جيلاتيني مرشح بشكل معقم يحتوي على مادة مذوبة من مركبات الديكسترين الحلقي بنسبة مئوية تبلغ ٢٠%، ويشتمل على مقوم فعال من ٣ مجم من N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل-N-مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين أو ملح منه، على سبيل المثال، الهيدروكلوريد مع التسخين، تحت ظروف مطهرة مع محلول جيلاتيني معقم يشتمل على فينول بصفته مادة حافظة حيث كان لـ ١,٠ مل من المحلول التركيب التالي:

المقوم الفعال	٣,٠ مجم
جيلاتين	١٥٠,٠ مجم
فينول	٤,٧ مجم
ماء مقطر مع ٢٠% من مادة مذوبة من مركبات ديكسترين حلقي	١,٠ مل

المثال (١٧)

لتحضير مادة جافة معقمة للحقن تشتمل على ٥ مجم من ١-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل-N-مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين أو ملح منه، على سبيل المثال، الهيدروكلوريد، أذيب ٥ مجم من مقوم فعال من إحدى المركبات التي لها الصيغة (١) المذكورة في الأمثلة السابقة في ١ مل من محلول مائي يحتوي على ٢٠ مجم من المانيتول وعلى مادة مذوبة من مركبات الديكسترين الحلقي بنسبة مئوية تبلغ ٢٠%. ورشح المحلول بشكل معقم وملئ في أمبولة سعتها ٢ مل، مجفدة ومجمدة بعمق، تحت ظروف مطهرة. وقبل الاستخدام، أذيبت المادة المجفدة في ١ مل من ماء مقطر أو ١ مل من محلول ملحي فسيولوجي. أعطى المحلول في العضل أو في الوريد؛ ويمكن كذلك ملء التركيب في محاقن ذات حجرة مزدوجة يمكن التخلص منها بسهولة.

المثال (١٨)

يمكن تحضير ١٠٠٠٠٠ قرص مغلف بغشاء رقيق، يحتوي كل منها على ١٠٠ مجم من N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبيثيل (١٠) مثيل)-N-مثيل-N-بروباينيل (٢) أمين أو ملح منه، على سبيل المثال، الهيدروكلوريد، كما يلي:

المقوم الفعال	١٠٠٠ جم	
نشا الذرة	٦٨٠ جم	٥
حمض السيليسيك الغرواني	٢٠٠ جم	
ستيارات المغنيسيوم	٢٠ جم	
حمض الستياريك	٥٠ جم	
نشا كربوكسي مثيل الصوديوم	٢٥٠ جم	
ماء	كمية كافية	١٠

يعالج خليط من مقوم فعال من إحدى المركبات التي لها الصيغة (١) المذكورة في الأمثلة السابقة، ٥٠ جم من نشا الذرة وحمض السيليسيك الغرواني باستخدام عجينة نشوية تتكون من ٢٥٠ جم من نشا ذرة و٢,٢ كجم من ماء أزيلت منه الأملاح المعدنية لتشكيل كتلة رطبة. وتدفع الكتلة خلال غربال يبلغ حجم مسامه ٣ ملم وتجفف عند درجة حرارة تبلغ ٤٥ د.م لمدة ٣٠ دقيقة في مجفف ذي طبقة مميعة. وتضغط الحبيبات الجافة خلال غربال يبلغ حجم مسامه ١ ملم وتخلط مع خليط مغربل مسبقا (بغربال يبلغ حجم مسامه ١ ملم) من ٣٣٠ مجم من نشا الذرة، ستيارات المغنيسيوم، حمض الستياريك ونشا كربوكسي مثيل الصوديوم وتضغط لتشكيل أقراص محدبة بشكل طفيف.

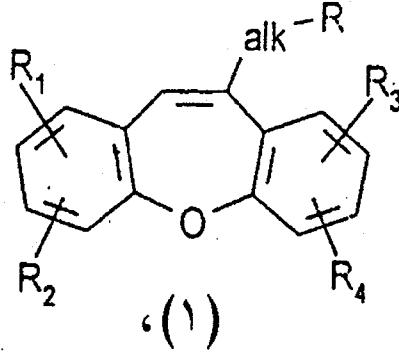
المثال (١٩)

يمكن كذلك تحضير تراكيب صيدلانية تشتمل على مركب مختلف وفقا لأي واحد من الأمثلة من (١) إلى (١٤) أو ملح منها في كل حالة، بكيفية مماثلة لتحضير مركبات الأمثلة من (١٥) إلى (١٨).

عناصر الحماية

١ - مركب ١٠ - أمينو أليفاتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبين له الصيغة (١)

٢



حيث:

٣

alk يمثل مثيلين

٤

R يمثل أمينو؛ فنيـل-ألكيل أمينو ك_١-ك؛ يخلو من البدائل أو يحمل بديلا من ألكيل

٥

ك_١-ك،، ألكوكسي ك_١-ك،، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل و/أو من ثالث

٦

فلورو المثل؛ N-فنيـل-ألكيل ك_١-ك؛ N-ألكيل أمينو ك_١-ك؛ يخلو من البدائل أو يحمل

٧

بديلا من ألكيل ك_١-ك،، ألكوكسي ك_١-ك،، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل

٨

و/أو من ثالث فلورو المثل؛ أو ألكينيل أمينو ك_٢-ك_٧، ألكاينيل أمينو ك_٢-ك_٧، N-

٩

ألكيميل ك_٢-ك_٧-ألكيل أمينو ك_١-ك،، أو N-ألكاينيل ك_٢-ك_٧-N-ألكيل أمينو ك_١-ك،،

١٠

و يمثل R، R₁، R₂، R₃ و R₄ كل على حدة هيدروجين، ألكيل ك_١-ك،، ألكوكسي

١١

ك_١-ك،، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل أو ثالث فلورو المثل، أو ملح منه.

١٢

١ - مركب وفقا لمطلب الحماية (١)، حيث:

١

alk يمثل مثيلين،

٢

٣ R يمثل ألكينيل أمينو ك_٢-ك_٧، ألكاينيل أمينو ك_٢-ك_٧، N-ألكاينيل ك_٢-ك_٧-N-ألكيل أمينو

٣

- ٤ ك-١ك؛ أو N-ألكاينيل ك-٢ك-N-ألكيل أمينو ك-١ك؛، و
 ٥ يمثل R_1 و R_3 كل على حدة هيدروجين، ألكيل ك-١ك؛، ألكوكسي ك-١ك؛، هالوجين أو
 ٦ ثالث فلورو المثل و
 ٧ يمثل R_2 و R_4 هيدروجين،
 ٨ أو ملح منه.

- ١ مركب وفقاً لمطلب الحماية (١)، حيث:
 ٢ alk يمثل مثيلين،
 ٣ R يمثل ألكاينيل أمينو ك-٢ك-٧، ألكاينيل أمينو ك-٢ك-٧، N-ألكاينيل ك-٢ك-٧-N-ألكيل أمينو
 ٤ ك-١ك؛، N-ألكاينيل ك-٢ك-٧-N-ألكيل أمينو ك-١ك؛، أو فنيل ألكيل أمينو ك-١ك؛، مثل
 ٥ بنزيل أمينو أو فينيثيل أمينو، التي تخلو من البدائل أو تحمل بديلاً من ألكيل ك-١ك؛،
 ٦ ألكوكسي ك-١ك؛، هالوجين له عدد ذري يساوي ٣٥ أو أقل و/أو من ثالث فلورو المثل،
 ٧ و
 ٨ يمثل R_1 ، R_2 ، R_3 و R_4 هيدروجين،
 ٩ أو ملح منه.

- ١ N-أليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل) أمين؛
 ٢ N-بنزيل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل) أمين؛
 ٣ N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل)-N-بروباينيل (٢) أمين؛
 ٤ N-أليل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل)-N-مثل أمين؛
 ٥ N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل) أمين؛
 ٦ N-(١-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل)-N-مثل-N-بروباينيل (٢) أمين؛
 ٧ N-مثل-N-بروباينيل (٢)-N-(٣-ثالث فلورو مثل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠)
 ٨ مثل) أمين؛
 ٩ N-(٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبنيل (١٠) مثل)-N-مثل-N-بروباينيل (٢) أمين؛

- ١٠ -N-(٨-مثنوكسي-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين؛ ١١
- ١٢ -N-(٨-ثت-بوتيل-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين؛ ١٣
- ١٤ -N-(٦-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين؛ ١٥
- ١٥ -N-(١-فلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين؛ ١٦
- ١٦ -N-بنزيل-N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل أمين؛ ١٧
- ١٧ -N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-بروبيل-N-بنزيل أمين؛ ١٨
- ١٨ -N-(٧-كلورو-ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين؛ ١٩
- أو ملح منها في كل حالة.

١ -N-(ثاني بنز [ب، و] أكسيبينيل (١٠) مثنيل)-N-مثنيل-N-بروباينيل (٢) أمين أو ملح منه.

١ مركب وفقا لأي من مطالب الحماية من (١) إلى (٥) أو ملح مقبول صيدليا منه للمعالجة ٢

العلاجية لجسم الإنسان أو الحيوان.

١ استخدام مركب وفقا لأي من مطالب الحماية من (١) إلى (٥) أو ملح مقبول صيدليا منه ٢

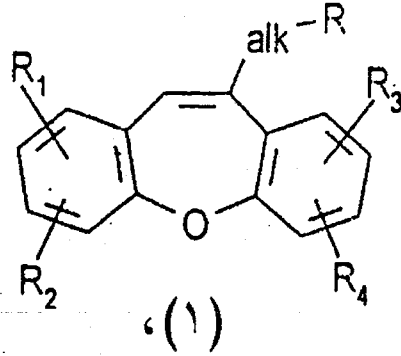
في تحضير دواء لمعالجة مرض الانحلال العصبي.

١ تركيب صيدلي يشتمل على مركب وفقا لأي من مطالب الحماية من (١) إلى (٥) أو ملح ٢

مقبول صيدليا منه بالإضافة إلى حوامل وسواغات صيدلية مألوفة.

١ عملية لتحضير مركب له الصيغة (١)

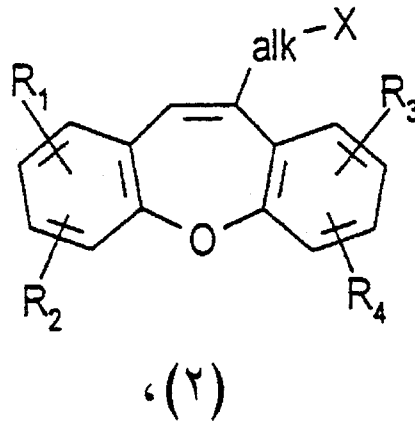
٢



٣ حيث تدل الرموز alk، R، و R₁ إلى R₄ على معانيها المذكورة في مطلب الحماية (١)، أو

٤ ملح منه، تتضمن تكثيف مركب له الصيغة (٢).

٥



٦ مع مركب له الصيغة (٣)

٧ Y-R (٣)

٨ حيث يمثل أحد الشقين X و Y هيدروكسي مؤسّتر فعال ويمثل الآخر أمينو طلق أو أمينو

٩ يحمل مجموعة واقية بشكل مؤقت، وتدّل الرموز R، R₁، R₂، R₃ و R₄ على معانيها

١٠ المذكورة أعلاه، وإزالة المجموعة الواقية للأمينو مرة ثانية التي تم إدخالها بشكل مؤقت،

١١ وحسب الرغبة، تحويل مركب يمكن الحصول عليه وفقا للعملية في كل حالة إلى مركب

- ١٢ مختلف له الصيغة (١)، وفصل خليط من زمراء يمكن الحصول عليها وفقا للعملية إلى
- ١٣ مكوناتها وعزل الزمير المرغوب، و/أو تحويل ملح يمكن الحصول عليه وفقا للعملية إلى
- ١٤ مركب طلق أو تحويل مركب طلق يمكن الحصول عليه وفقا للعملية إلى ملح.