

[11] رقم النشر: SA 05250441 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 31/495, C07D 49/14, C07D 43/14 بيانات الأسبقية : SE 400027.9 2004/01/09	[72] اسم المخترع : ويليام براون، اندرو جريفين [71] مقدم الطلب : استرازينيكا ايه بي العنوان : الرمز البريدي: اس إي 85 151 سوديرتالجي، السويد الجنسية : سويدية [74] الوكيل : المحامي سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب : 05250441 [22] تاريخ الابداع : 1425/11/20 هـ الموافق : 2005/01/01 م
--	---

[54] اسم الاختراع : مشتقات داي أربيل ميثيل بيبيرازين ,
ومستحضرات منها واستخداماتها

Diarylmethyl piperazine derivatives ,
preparations thereof and users thereof

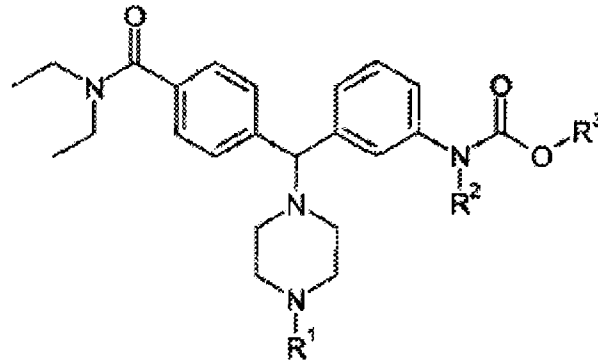
[57] الملخص: مركبات لها الصيغة التالية:-حيث تكون R1 و R2 و R3 كما تم تعريفها في الوصف الكامل، إلى جانب أملاحها ومتشاكلاتها وتركيبات صيدلانية تحتوي على المركبات التي تم تحضيرها. وتكون تلك المركبات مفيدة في العلاج، وبشكل محدد علاج الألم.

بسم الله الرحمن الرحيم

مشتقات داي أريل ميثيل بيبرازين ، ومستحضرات منها واستخداماتها

الملخص

مركبات لها الصيغة التالية:-



حيث تكون R^1 و R^2 و R^3 كما تم تعريفها في الوصف الكامل، إلى جانب أملاحها وامتشاكلاتها وتركيبات صيدلانية تحتوي على المركبات التي تم تحضيرها. وتكون تلك المركبات مفيدة في

العلاج، وبشكل محدد علاج الألم.

مشتقات داي أريل ميثيل بيبيرازين ، ومستحضرات منها واستخداماتها

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة وبعملية لتحضيرها واستخدامها وبتراكيبات صيدلانية تتضمن المركبات الجديدة. وتعتبر المركبات الجديدة مفيدة في العلاج، وبالتحديد في علاج الألم والقلق والاضطرابات المعدية والمعوية الوظيفية.

٥ لقد تم تعريف المستقبل δ بأن له دوراً في وظائف جسمية عديدة مثل الجهاز الدوري وجهاز إحداء الألم. ويمكن بالتالي أن يكون لمجموعات ترابطية للمستقبل δ استخدام فعال كمسكنات للألم و/أو كعوامل مضادة لزيادة التوتر. ولقد أظهرت أيضاً مجموعات ترابطية للمستقبل δ أن لها خواص معدلة للمناعة.

١٠ ويتم حالياً إرساء تعريف بشكل جيد لثلاثة مجموعات مختلفة على الأقل لمستقبلات شبيهة الأفيون (μ و δ و κ) وتتضح الثلاثة كلها في كل الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي لأنواع عديدة تشمل الإنسان. ولقد تمت ملاحظة تسكين الألم في نماذج حيوانية عديدة عندما تم تنشيط واحد أو أكثر من تلك المستقبلات.

ومع وجود استثناءات ضئيلة، تكون المجموعات الترابطية δ الانتقائية لشبيه الأفيون المتاحة حالياً ببتيدية في طبيعتها وغير مناسبة للإعطاء بالطرق الجهازية. ويتمثل أحد نماذج المساعد - δ غير

١٥ الببتيدي في SNC 80 (أنظر:

(Bilsky E.J. et al., Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366 (1995)).

ويكون لكثير من مركبات المساعد δ التي يتم تعريفها في الفن السابق عيوب عديدة تتمثل في أنها تعاني من الحركيات الدوائية الضعيفة ولا تكون مسكنة للألم عند إعطائها بالطرق الجهازية.

وتثبت الوثائق أيضاً أن كثير من مركبات المساعد δ تظهر تأثيرات تشنجية كبيرة عند إعطائها جهازياً.

وتصف البراءة الأمريكية رقم ٦,١٨٧,٧٩٢ لدلورم وآخرين بعض العوامل المساعدة δ - ومع ذلك، تظل هناك حاجة لعوامل مساعدة δ - مطورة.

وصف عام للاختراع

تتبع التسميات المستخدمة في هذه المواصفات بشكل عام الأمثلة والقواعد المذكورة في

Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, pergamon Press, Oxford, 1979, ما لم يتم تحديد خلاف ذلك في المواصفات، وهي التسميات التي يتم تضمينها

بالإشارة في هذه الوثيقة بالنسبة لأسماء الصيغ البنائية الكيميائية والقواعد النموذجية الخاصة بها

عند تسمية الصيغ البنائية الكيميائية.

ويشير تعبير " C_{m-n} " أو "مجموعة C_{m-n} " المستخدم بمفرده أو كسابقة إلى أي مجموعة تحتوي على

ذرات كربون من m إلى n .

ويشير تعبير "مركب هيدروكربوني" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى أي صيغة بنائية

تتضمن ذرات كربون وهيدروجين فقط حتى ١٤ ذرة كربون.

ويشير تعبير "شق هيدروكربوني" أو "هيدروكربيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى أي

صيغة بنائية كنتيجة لإزالة ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر من مركب هيدروكربوني.

ويشير تعبير "الكيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني أحادي التكافؤ

ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة يشتمل على ذرة كربون واحدة إلى حوالي ١٢ ذرة كربون.

وتشتمل أمثلة إيضاحية لمجموعات الألكيل على غير سبيل الحصر على مجموعات

C_{1-6} ألكيل، مثل ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيزو بروبييل و-٢- ميثيل -١- بروبييل و-٢- ميثيل -٢-

بروبيل و ٢-ميثيل -١-بيوتيل و ٣-ميثيل -١-بيوتيل و ٢-ميثيل -٣-بيوتيل و ٢، ٢- داي
ميثيل -١-بروبيل و ٢-ميثيل -١-بنتيل و ٣-ميثيل -١-بنتيل و ٤-ميثيل -١-بنتيل و ٢-
ميثيل -٢-بنتيل و ٣-ميثيل -٢-بنتيل و ٤-ميثيل -٢-بنتيل و ٢، ٢- داي ميثيل -١-بيوتيل
و ٣، ٣- داي ميثيل -١-بيوتيل و ٢-إيثيل -١-بيوتيل وبيوتيل وأيزو بيوتيل و٤-بيوتيل
و ٥ بنتيل وأيزو بنتيل ونيو بنتيل وهكسيل ومجموعات ألكيل أطول، مثل هبتيل وأوكتيل. ويمكن ألا
يوجد في مجموعة الألكيل استبدال أو يوجد فيها استبدال بمجموعة أو مجموعتي استبدال مناسبة.
ويشير تعبير "ألكيلين" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شقوق هيدروكربونية ثنائية التكافؤ
ذات سلسلة مستقيمة أو متفرعة تتضمن من ذرة كربون واحدة إلى حوالي ١٢ ذرة كربون،
وتعمل على ربط صيغتين بنائيتين معاً.

١٠ ويشير تعبير "ألكيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني أحادي التكافؤ
ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة يتضمن رابطة كربون - كربون مزدوجة واحدة على الأقل
ويشتمل على ذرتي كربون على الأقل إلى حوالي ١٢ ذرة كربون. ويمكن للرابطة المزدوجة
لألكيل أن تكون غير مترافقة أو مترافقة مع مجموعة أخرى غير مشبعة. وتشتمل مجموعات
ألكيل مناسبة على غير سبيل الحصر على مجموعات C_{2-6} ألكيل، مثل فينيل وأيل وبيوتينيل
١٥ وبيوتيل وهكسينيل وبيوتادينيل وبننادينيل وهكسادينيل و ٢-إيثيل هكسينيل و ٢-بروبيل -٢-
بيوتينيل و ٤- (٢-ميثيل -٣-بيوتين) - بنتيل. ويمكن ألا يوجد في الألكيل استبدال أو يوجد به
استبدال بمجموعة أو مجموعتي استبدال مناسبتين.

ويشير تعبير "ألكينيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني أحادي التكافؤ
ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة يتضمن رابطة كربون - كربون ثلاثية واحدة على الأقل ويشتمل
٢٠ على ذرتي كربون على الأقل إلى حوالي ١٢ ذرة كربون. ويمكن للرابطة الثلاثية لمجموعة

الكينيل أن تكون غير مترافقة أو مترافقة لمجموعة أخرى غير مشبعة. وتشتمل مجموعات ألكينيل مناسبة على غير سبيل الحصر على مجموعات C_{2-6} ألكينيل، مثل إثنيل وبروبينيل وبيوتينيل وبنزينيل وهكسينيل وميثيل بروبينيل و ٤- ميثيل - ١- بيوتينيل و ٤- بروبييل - ٢- بنتينيل و ٤- بيوتيل - ٢- هكسينيل. ويمكن ألا يوجد استبدال في الألكينيل أو يوجد فيه استبدال بمجموعة أو مجموعتي استبدال مناسبة.

٥ ويشير تعبير "سيكلو ألكيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني يحتوي على حلقة أحادية التكافؤ مشبعة، يشمل ٣ ذرات كربون على الأقل إلى حوالي ١٢ ذرة كربون. وتشتمل أمثلة مجموعات السيكلو ألكيل على غير سبيل الحصر على مجموعات C_{3-7} سيكلو ألكيل، مثل سيكلو بروبييل وسيكلو بيوتيل وسيكلو بنتيل وسيكلو هكسيل وسيكلو هبتيل وتربينات مشبعة حلقة وثنائية الحلقة. ويمكن ألا يوجد استبدال في السيكلو ألكيل أو يوجد فيه استبدال بمجموعة أو مجموعتي استبدال مناسبتين. وبشكل مفضل، يكون السيكلو ألكيل أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقات. ويشير تعبير "السيكلو ألكيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني يحتوي على حلقة أحادية التكافؤ يشتمل على رابطة كربون - كربون ثنائية واحدة على الأقل ويتضمن ٣ ذرات كربون على الأقل إلى حوالي ١٢ ذرة كربون.

١٥ ويشير تعبير "سيكلو ألكينيل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني يحتوي على حلقة أحادية التكافؤ يشتمل على رابطة كربون - كربون ثلاثية واحدة على الأقل ويتضمن حوالي ٧ ذرات كربون إلى حوالي ١٢ ذرة كربون.

ويشير تعبير "أريل" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني أحادي التكافؤ يشتمل على حلقات كربون غير مشبعة عديدة واحدة أو أكثر ذات طبيعة عطرية (مثل $n + 2$)

٢٠ من الالكترونات غير المتمركزة) ويشمل من ٥ إلى حوالي ١٤ ذرة كربون.

ويشير تعبير "أريلين" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق هيدروكربوني ثنائي التكافؤ يشمل حلقات كربون عديد غير مشبعة واحدة أو أكثر ذات طبيعة عطرية (مثل $n^4 + 2$ من الالكترونات غير المتمركزة) ويتضمن من ٥ إلى حوالي ١٤ ذرة كربون، ويعمل على ربط صيغتين بنائيتين معاً.

٥ ويشير تعبير "حلقة غير متجانسة" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى صيغة بنائية تحتوي على حلقة أو جزيء يحتوي على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة المتعددة التكافؤ، مختارة بشكل مستقل من N و O و P و S كجزء من الصيغة البنائية للحلقة وتشمل ٣ ذرات على الأقل إلى حوالي ٢٠ ذرة في الحلقات. ويمكن للحلقة غير المتجانسة أن تكون مشبعة أو غير مشبعة وتحتوي على واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة، ويمكن للحلقة غير المتجانسة أن تحتوي على أكثر من حلقة واحدة. وعندما تحتوي حلقة غير متجانسة على أكثر من حلقة واحدة، فإنه يمكن للحلقات أن تكون مندمجة أو غير مندمجة. وتشير الحلقات المندمجة بشكل عام إلى حلقتين على الأقل تتقاسمان ذرتين بينهما. ويمكن للحلقة غير المتجانسة أن تكون ذات طبيعة عطرية أو لا تكون ذات طبيعة عطرية.

١٥ ويشير تعبير "عطري غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى صيغة بنائية تحتوي على حلقة أو جزيء يحتوي على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة المتعددة التكافؤ، والمنتقاة بشكل مستقل من N و O و P و S كجزء من الصيغة البنائية للحلقة وتشمل من ٣ ذرات على الأقل إلى حوالي ٢٠ ذرة في الحلقة، حيث تكون الصيغة البنائية التي تحتوي على الحلقة أو الجزيء ذات طبيعة عطرية (مثل $n^4 + 2$ من الالكترونات غير المتمركزة).

ويشير تعبير "مجموعة حلقيه غير متجانسة" أو "جزء حلقي غير متجانس" أو "حلقي غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق مشتق من حلقة غير متجانسة بإزالة ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر منها.

ويشير تعبير "مجموعة بها حلقة غير متجانسة" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق أحادي التكافؤ مشتق من مركب به مجموعة حلقيه غير متجانسة بإزالة ذرة كربون واحدة منه.

ويشير تعبير "مجموعة حلقيه غير متجانسة ثنائية التكافؤ" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شق ثنائي التكافؤ مشتق من مركب به مجموعة حلقيه غير متجانسة بإزالة ذرتي هيدروجين منه، وتعمل على ربط صيغتين بنائيتين معاً.

ويشير تعبير "أريل غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى مجموعة بها حلقة غير متجانسة ذات طبيعة عطرية.

ويشير تعبير "ألكيل حلقي غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى حلقة أحادية أو متعددة تشتمل على ذرات كربون وهيدروجين وذرة غير متجانسة واحدة على الأقل، وبشكل مفضل من ١ إلى ٣ ذرات غير متجانسة منتقاة من نيتروجين وأكسجين وكبريت وعلى أن تكون مشبعة تماماً. وتشتمل أمثلة لمجموعات الألكيل حلقيه غير متجانسة على بيروليدينيل وبيروليدينو وبيريدينيل وبيريدينو وبيرازينيل وبيرازينو ومورفولينيل ومورفولينو وثيو مورفولينيل وثيو مورفولينو وبييرانيل. ويمكن ألا يوجد في مجموعة الألكيل الحلقي غير المتجانس استبدال أو يوجد فيها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين. وبشكل مفضل، تكون مجموعة الألكيل الحلقي غير المتجانس أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة، وبشكل مفضل جداً، حلقة أحادية حيث تشتمل الحلقة على ٣ إلى ٦ ذرات كربون وتشكل ١ إلى ٣ ذرات غير متجانسة، يشار إليها في هذه

الوثيقة كمجموعة C₃₋₆ ألكيل حلقي غير متجانس.

ويشير تعبير "أريلين غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى مجموعة حلقيّة غير متجانسة ثنائية التكافؤ ذات طبيعة عطرية.

ويشير تعبير "ألكيلين حلقي غير متجانس" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى مجموعة حلقيّة غير متجانسة ثنائية التكافؤ ليست ذات طبيعة عطرية.

٥ ويشير تعبير "ستة ذرات" المستخدم كسابقة إلى مجموعة تضم حلقة تحتوي على ستة ذرات بالحلقة.

ويشير تعبير "خمس ذرات" المستخدم كسابقة إلى مجموعة تضم حلقة تحتوي على خمس ذرات بالحلقة.

ويكون الأريل غير المتجانس الحلقي المكون من خمس ذرات عبارة عن أريل غير متجانس به حلقة تضم خمس ذرات في الحلقة حيث يتم بشكل مستقل اختيار ذرة أو ٢ أو ٣ ذرات من N و O و S.

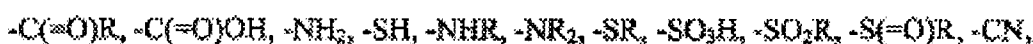
وتكون مجموعات الأريل غير المتجانسة الحلقيّة النموذجية التي تضم خمس ذرات عبارة عن ثينيل وفيوريل وبيروليل وإيميدازوليل وثيازوليل وأوكسازوليل وبيرازوليل وأيزوثيازوليل وأيزوكسازوليل و١، ٢، ٣- ترايازوليل وتترازوليل و١، ٢، ٣- ثيادايازوليل و١، ٢، ٣- أوكسادايازوليل و١، ٢، ٤- ترايازوليل و١، ٢، ٤- ثيادايازوليل و١، ٢، ٤- أوكسادايازوليل و١، ٣، ٤- ترايازوليل و١، ٣، ٤- ثيادايازوليل و١، ٣، ٤- أوكسادايازوليل.

ويكون الأريل غير المتجانس الحلقي المكون من ستة ذرات عبارة عن أريل غير متجانس به حلقة تضم ستة ذرات في الحلقة حيث يتم بشكل مستقل اختيار ذرة أو ٢ أو ٣ ذرات من N و O و S.

٢٠ وتكون مجموعات الأريل غير المتجانسة الحلقيّة النموذجية التي تضم ستة ذرات عبارة عن بيريديل وبيرازينيل وبيريميدينيل وترايازينيل وبيريدازينيل.

ويشير تعبير "يوجد به استبدال" المستخدم كسابقة إلى صيغة بنائية أو جزيء أو مجموعة، حيث يتم استبدال ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر بمجموعة C₁₋₆ هيدروكربونية واحدة أو أكثر، أو مجموعة كيميائية واحدة أو أكثر تحتوي على ذرة واحدة أو أكثر منتقاة من N و O و S و F و Cl و Br و I و P. وتشتمل المجموعات الكيميائية النموذجية التي تحتوي على ذرة غير متجانسة واحدة

٥ أو أكثر على



وأوكسيمينو (=N-OR)، حيث تكون كل "R" عبارة عن C₁₋₆ هيدروكربيل. ويمكن على سبيل المثال لفينيل به استبدال أن يشير إلى نيترو فينيل، وميثوكسي فينيل، وكلورو فينيل، وأمينو فينيل،.. الخ، حيث يمكن لمجموعات النيترو والميثوكسي والكلورو والأمينو أن تحل محل أي ذرة هيدروجين مناسبة على حلقة الفينيل.

ويشير تعبير "يوجد به استبدال" كلاحقة لصيغة بنائية أولى أو جزيء أو مجموعة متبوعة باسم واحد أو أكثر لمجموعات كيميائية إلى صيغة بنائية ثانية أو جزيء أو مجموعة تنتج عن استبدال ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر من الصيغة البنائية الأولى أو الجزيء أو المجموعة وذلك بواحدة أو أكثر من المجموعات الكيميائية المحددة. فعلى سبيل المثال، يشير "فينيل به استبدال بنيترو" إلى نيترو فينيل.

ويشتمل مركب به مجموعة حلقة غير متجانسة على سبيل المثال على حلقات أحادية غير متجانسة مثل: أزيридиين وأوكسيران وثييران وأزيتيديين وأوكستان وثييتان وبيروليدين وبيرولين وإيميدازوليدين وبيرازوليدين وبيرازولين وداي أوكسولان وسلفولان ٢، ٣- داي هيدرو فيوران ٢٠ و ٢، ٥- داي هيدرو فيوران وتترا هيدرو فيوران وثيوفان وبيريدين و ١، ٢، ٣، ٦- تترا هيدرو

- بيريدين وبيرازين ومورفولين وثيومورفولين وبييران وثيوبيران و٢، ٣- داي هيدرو بيران وتترا هيدرو بيران و١، ٤- داي هيدرو بيريدين و١، ٤- داي أوكسان و١، ٣- داي أوكسان وداي أوكسان وهومو بيرادين، ٢، ٣، ٤، ٧- تترا هيدرو -H١- أزيين هومو بيرادين و١، ٣- داي أوكسان و٤، ٧- داي هيدرو -١، ٣- داي أوكسين وأكسيد هكسا ميثيلين.

وبالإضافة إلى ذلك، يشتمل مركب به حلقة غير متجانسة على حلقات عطرية غير متجانسة مثل بيريدين وبيرازين وبيريميدين وبيريدازين وثيوفين وبيوران وبيورازان وبييرول وإيميدازول وثيازول وأوكسازول وبيرازول وأيزوثيازول وأيزوكسازول و١، ٢، ٣- ترايازول وتترازول و١، ٢، ٣- ثيادايازول و١، ٢، ٣- أوكسادايازول و١، ٢، ٤- ترايازول و١، ٢، ٤- ثيادايازول و١، ٢، ٤- أوكسادايازول و١، ٣، ٤- ترايازول و١، ٣، ٤- ثيادايازول و١، ٢، ٤- أوكسادايازول.

ويشتمل مركب به حلقة غير متجانسة بشكل إضافي على حلقات متعددة غير متجانسة مثل إندول وإندولين وأيزو إندولين وكينولين وتترا هيدرو كينولين وأيزو كينولين وتترا هيدرو أيزو كينولين و١، ٤- بنزو داي أوكسان وكومارين وداي هيدرو كومارين وبنزو فيوران و١، ٢، ٣- داي هيدرو بنزو فيوران وأيزو بنزو فيوران وكرومين وكرومان وأيزو كرومان وزانثين وفينوكساثين وثيانثرين وإندوليزين وأيزو إندول وإندازول وبيورين وفتالازين ونفثيريدين وكينوكساليين وكينازولين وسينولين وبتريدن وفين إنثريدن وبيريميدن وفين أنزولين وفينازين وفينوثيرازين وفينوكسازين و١، ٢- بنز أيزوكسازول وبنزو ثيوفين وبنزوكسازول وبنز ثيازول وبنز إيميدازول وبنز ترايازول وثيوزانثان وكربازول وكربولين وأكريدن وبيروليزيدين وكينوليزيدين.

وبالإضافة إلى المركبات التي يوجد بها مجموعات حلقية غير متجانسة متعددة، تشتمل الحلقة غير المتجانسة على مركبات بها مجموعات غير متجانسة متعددة حيث يشتمل دمج الحلقة بين حلقيتين أو أكثر على أكثر من رابطة واحدة مشتركة بكل الحلقات وأكثر من ذرتين مشتركتين بكل الحلقات. وتشتمل أمثلة تلك المركبات التي يوجد بها مجموعات حلقية بها قنطرة على كينكليدين

٥ وداي آزا باي سيكلو [١، ٢، ٢] هبتان و٧- أوكساباي سيكلو [١، ٢، ٢] هبتان.

وتشتمل مجموعة بها حلقة غير متجانسة على سبيل المثال على مجموعات حلقية غير متجانسة

بها حلقة أحادية، مثل: أزيدينييل وأوكسيرانيل وثييرانيل وأزيتدينييل وأوكستانيل وثياتانيل

وبيروليدينييل وبيرولينيل وإيميدازوليدينييل وبيرازوليدينييل وبيرازولينيل وداي أوكسولانيل

وسلفولانيل و٢، ٣- داي هيدرو فيورانيل و٢، ٥- داي هيدرو فيورانيل وتترا هيدرو فيورانيل

١٠ وثيوفانيل وبيريدينييل و١، ٢، ٣، ٦- تترا هيدرو بيريدينييل وببرازينيل ومورفولينيل وثيو

مورفولينيل وبيرانيل وثيوبيرانيل و٢، ٣- داي هيدرو بيرانيل وتترا هيدرو بيرانيل و١، ٤- داي

هيدرو بيريدينييل و١، ٤- داي أوكسانيل و١، ٣- داي أوكسانيل وداي أوكسانيل وهومو بيريدينييل

و٢، ٣، ٤، ٧- تترا هيدرو -H١- أزينيل وهومو بيرانينيل و١، ٣- داي أوكسبانيل و٤، ٧

داي هيدرو -١، ٣ داي أوكسبانيل وهكسا ميثيلين أوكسيديل.

١٥ وبالإضافة إلى ذلك، تشتمل المركبات التي يوجد بها مجموعات حلقية عطرية غير متجانسة أو

أريل غير متجانس على سبيل المثال على بيريدينييل وبيرازينيل وبيريدينييل وبيريدازينيل وثيينيل

وفيوريل وفيورازينيل وبيروليل وإيميدازوليل وثيازوليل وأوكسازوليل وبيرازوليل وأيزوثيازوليل

وأيروكسازوليل و١، ٢، ٣- ترايازوليل وتترازوليل و١، ٢، ٣- ثيادايازوليل و١، ٢، ٣-

أوكسادايازوليل و١، ٢، ٤- ترايازوليل و١، ٢، ٤- ثيادايازوليل و١، ٢، ٤- أوكسادايازوليل

٢٠ و١، ٣، ٤- ترايازوليل و١، ٣، ٤- ثيادايازوليل و١، ٣، ٤- أوكسادايازوليل.

وبشكل إضافي يشتمل مركب به مجموعة حلقية غير متجانسة على مجموعات حلقية غير متجانسة متعددة (تشمل كل من العطرية وغير العطرية) مثل إندوليل وإندولينيل وأيزو إندولينيل وكينولينيل وتترا هيدروكينولينيل وأيزوكينولينيل وتترا هيدرو أيزوكينولينيل و ١، ٤- بنزو داي أوكسانيل وكومارينيل وداي هيدرو كومارينيل وبنزو فيورانيل و ٢، ٣- داي هيدرو بنزو فيورانيل وأيزو بنزو فيورانيل وكرومنيل وكرومانيل وأيزوكرومانيل وزانثينيل وفينوكساثينيل وثيا أنثرينيل ٥ وإندوليزينيل وأيزو إندوليل وإندازوليل وبيورينيل وفثالازينيل ونفتيريدينيل وكينوكساليينيل وكينازولينيل وسينولينيل وبتريدينيل وفين أنثريدنيل وبريميدينيل وفين أنثرولينيل وفينازينيل وفينوثيازينيل وفينوكسازينيل و ١، ٢- بنز أيزو كسازوليل وبنزو ثيوفينيل وبنزوكسازوليل وبنزوثيازوليل وبنز إيميدازوليل وثيوكسانثينيل وكربازوليل وكربولينيل وأكريدنيل وبيروليزيدينيل وكينوليزيدينيل. ١٠

وبالإضافة إلى المركبات التي توجد بها المجموعات الحلقية غير المتجانسة المتعددة المذكورة سابقاً، يشتمل المركب الذي يوجد به مجموعة حلقية غير متجانسة على مركبات بها مجموعات حلقية غير متجانسة متعددة حيث يشتمل دمج الحلقة بين حلقيتين أو أكثر على أكثر من رابطة واحدة مشتركة بكل الحلقات وأكثر من ذرتين مشتركتين بكل الحلقات. وتشتمل تلك المركبات التي يوجد بها مجموعات حلقية غير متجانسة بها قنطرة على كينوكليدينيل وداي آزا باي سيكلو [٢، ١، ٢] هبتيل و ٧- أوكسا باي سيكلو [٢، ٢، ١] هبتيل. ١٥

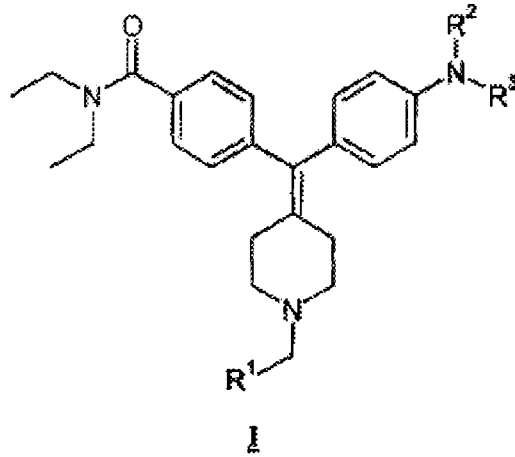
ويشير تعبير "ألكوكسي" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شقوق الصيغة العامة -O-R، حيث يتم اختيار R من شق هيدروكربوني. ويشتمل الألكوكسي النموذجي على ميثوكسي وإيثوكسي وبروبوكسي وأيزوبروبوكسي وبيوتوكسي و ٢- بيوتوكسي وأيزوبيوتوكسي وسايكلو بروبييل ميثوكسي وأليل أوكسي وبروبارجيل أوكسي. ٢٠

ويشير تعبير "أمين" أو "أمينو" المستخدم بمفرده أو كلاحقة أو سابقة إلى شقوق الصيغة العامة -
'NRR'، حيث R و R' يتم اختيارهما كل على حدة من هيدروجين أو شق هيدروكربوني.
ويشتمل هالوجين على فلورو وكلورو وبروم ويود.

ويعني تعبير "مهلجن" المستخدم كسابقة أنه يتم استبدال ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر على
المجموعة بذرة هالوجين واحدة أو أكثر.

وتعني "RT" و "rt" درجة حرارة الغرفة.

ويوفر الاختراع في أحد مظاهره مركب له الصيغة (I)، وملح منه مقبول صيدلانياً ومزروعات
تجاسم منه ومتشاكلات منه ومخاليط منه:



١٠ حيث:

• R¹ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل -

C₁₋₄ ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆

سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من -

R و -NO₂ و -OR و -Cl و -Br و -I و -F و -CF₃ و -C(=O)R و -C(=O)OH و -C و -و -

NH₂ و -SH و -NHR و -NR₂ و -SR و -SO₃H و -SO₂R و -S(=O)R و -CN و -OH و -

و $C(=O)OR$ و $C(=O)NR_2$ و $NRC(=O)R$ و OR - $NRC(=O)$ -، حيث R كل على

حدة هي هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل؛

• R^2 يتم اختيارها من H و C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6}

ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من -

OR و Cl و Br و I و F و CF_3 و $C(=O)R$ و $C(=O)OH$ و NH_2 و SH - و -

NHR و NR_2 و SR و SO_3H و SO_2R و $S(=O)R$ و CN و OH و $C(=O)OR$ -

و $C(=O)NR_2$ و $NRC(=O)R$ و OR - $NRC(=O)$ -، حيث R كل على حدة هي

هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل، و

• R^3 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6} ألكيل

و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من OR - و - ١٠

Cl و Br و I و F و CF_3 و $C(=O)R$ و $C(=O)OH$ و NH_2 و SH و NHR -

و NR_2 و SR و SO_3H و SO_2R و $S(=O)R$ و CN و OH و $C(=O)OR$ - و -

$C(=O)NR_2$ و $NRC(=O)R$ و OR - $NRC(=O)$ -، حيث R كل على حدة هي هيدروجين

أو C_{1-6} ألكيل.

١٥ ويتم في أحد النماذج تمثيل مركبات الاختراع الحالي بالصيغة (I)، حيث:--

• R^1 تكون C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل، حيث يكون

بمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل المذكورة استبدال

اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{1-6} ألكيل أدخل

عليه هالوجين و CF_3 - C_{1-6} ألكوكسي و كلورو و فلورو و برومو؛

• R^2 يتم اختيارها من H و C_{1-3} ألكيل؛ و ٢٠

• R^3 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل.

ويتم في نموذج آخر تمثيل مركبات الاختراع الحالي بالصيغة (I)، حيث يتم اختيار R^1 من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل المذكورة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من ميثوكسي

٥ و إيثوكسي وأيزوبروبوكسي؛

R^2 يتم اختيارها من $-H$ ؛ و

R^3 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيزوبروبيل.

ويتم في نموذج آخر تمثيل مركبات الاختراع الحالي بالصيغة (I)، حيث:-

• R^1 يتم اختيارها من n - بروبييل وسيكلو بروبييل ميثيل و n - بنتيل و 2 - ميثوكسي إيثيل

١٠ و n - بيوتيل و 2 - أيزوبروبوكسي إيثيل و 2 - إيثوكسي إيثيل و 3 - ميثوكسي بروبييل

وسيكلو بيوتيل ميثيل وميثيل وإيثيل؛

• R^2 يتم اختيارها من $-H$ ؛ و

• R^3 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل.

وسيتم إدراك أنه عندما تحتوي مركبات الاختراع الحالي على مركز كيرالي واحد أو أكثر، يمكن

١٥ أن تتواجد مركبات الاختراع ويتم عزلها كصور متشاكلات أو مزدوجات تجاسم أو كخليط

راسيمي. ويشتمل الاختراع الحالي على أي متشاكلات أو مزدوجات تجاسم أو راسيميات محتملة

أو خلائط منها لمركب له الصيغة (I). ويمكن على سبيل المثال تحضير الصور الفعالة ضوئياً

لمركبات الاختراع بفصل كروماتوجرافي كيرالي لمخلوط راسيمي بالتخليق من مواد بادئة فعالة

ضوئياً أو بتخليق غير متماثل يعتمد على الإجراءات المذكورة بعد ذلك.

وسيتّم أيضاً إدراك أنه يمكن تواجّد مركبات الاختراع الحالي كأيزومرات هندسية، مثل أيزومرات الكينات E و Z. ويشتمل الاختراع الحالي على أي أيزومر هندسي لمركب له الصيغة (I). وسيتّم أيضاً إدراك أن الاختراع الحالي يشتمل على مركبات صنوية لمركبات لها الصيغة (I).

وسيتّم أيضاً إدراك أنه يمكن تواجّد مركبات معينة للاختراع الحالي في صورة ذوابات مثل المميأة بالإضافة إلى صور غير الذوابات. وسيتّم أيضاً إدراك أن الاختراع الحالي يتضمّن كل صورة الذوابات لمركبات الصيغة العامة (I).

ويضمّ مجال الاختراع أيضاً أملاح المركبات التي يكون لها الصيغة (I). ويمكن بشكل عام الحصول على أملاح مقبولة صيدلانياً لمركبات الاختراع الحالي باستخدام الإجراءات القياسية المعروفة جيداً في الفن بتفاعل مركب قاعدي بشكل كافٍ مثل ألكيل أمين مع حمض مناسب مثل HCL أو حمض أسيتيك للحصول على أنيون مقبول فسيولوجياً. ويمكن أيضاً عمل معدن قلوي مناظر (مثل صوديوم أو بوتاسيوم أو ليثيوم) أو ملح معدن أقلّاء أرضية (مثل الكالسيوم) بمعالجة مركبات للاختراع الحالي تتضمّن بروتون حمضي بشكل مناسب مثل حمض كربوكسيلي أو فينول باستخدام مكافئ واحد من معدن قلوي أو هيدروكسيد معدن أقلّاء أرضية أو ألكوكسيد (مثل إيثوكسيد أو ميثوكسيد) أو أمين عضوي قاعدي بشكل مناسب (مثل الكولين أو المجلومين) في وسط مائي، متبوع بتقنيات التنقية التقليدية.

ويمكن في أحد النماذج تحويل المركب الذي تكون له الصيغة (I) السابق إلى ملح أو ذوابة منه مقبولة صيدلانياً، وبالتحديد ملح إضافة حمضي مثل هيدروكلوريد أو هيدروبروميد أو فوسفات أو أسيتات أو فيومارات أو ماليبات أو طرطرات أو سترات أو ميثان سلفونات أو P- تولوين سلفونات.

وتكون المركبات الجديدة للاختراع الحالي مفيدة في العلاج، وبالتحديد في علاج حالات مختلفة من الألم مثل الألم المزمن والألم العصبي المرضي والألم الحاد والألم السرطاني والألم الناتج عن التهاب المفاصل الروماتويدي والصداع النصفي وألم الأحشاء.. الخ. ومع ذلك، لا ينبغي تفسير هذه القائمة على أنها قائمة حصرية.

٥ وتكون مركبات الاختراع مفيدة كمعدلات مناعية، وبالتحديد لأمراض المناعة الذاتية، مثل التهاب المفاصل وترقيع الجلد ونقل الأعضاء ولمتطلبات جراحية مماثلة للأمراض الغروية وأمراض الحساسية المختلفة وللإستخدام كعوامل مضادة للأورام وكعوامل مضادة للفيروسات.

وتكون مركبات الاختراع مفيدة في حالات مرضية يوجد فيها ضمور أو اختلال وظيفي لمستقبلات شبيه الأفيون أو متضمنة في ذلك النموذج. ويمكن لذلك أن يتضمن استخدام لنماذج مرقمة بالنظائر لمركبات الاختراع في تقنيات تشخيصية وتطبيقات التصوير مثل التصوير المقطعي بإنبعاث البوزيترونات (PET).

وتعتبر مركبات الاختراع مفيدة في علاج الإسهال والاكئاب والقلق والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد مثل اضطرابات إجهاد ما بعد الإصابة واضطراب الذعر واضطراب القلق العام والخوف المرضي العصبي الاجتماعي واضطراب الوسواس القهري وسلس البول والقذف قبل الأوان وأمراض عقلية مختلفة والسعال وأوديم الرئة واضطرابات معدية معوية مختلفة، مثل

١٥ الإمساك والاضطرابات المعدية المعوية الوظيفية مثل متلازمة تهيج الأمعاء وسوء الهضم ومرض باركنسون واضطرابات أخرى للحركة وإصابة المخ المرضية والسكتة الدماغية ووقاية القلب بعد احتشاء عضلة القلب وإصابة العمود الفقري وإدمان العقاقير، الذي يشمل العلاج من الكحول والنيكوتين وشبيه الأفيون وسوء الاستعمال الآخر للعقاقير وفي اضطرابات الجهاز

٢٠ العصبي السمبثاوي مثل إرتفاع ضغط الدم.

وتكون مركبات الاختراع مفيدة كعامل مسكن للاستخدام أثناء التخدير الشامل وعناية التخدير المراقب. ويتم غالباً استخدام توليفات لعوامل بخوائص مختلفة في تحقيق توازن للتأثيرات المطلوبة للحفاظ على حالة التخدير (مثل فقد الذاكرة وفقد الإحساس بالألم والارتخااص العضلي وتسكين الألم). ويتم في هذه التوليفة تضمين مواد التخدير التي تُعطى عن طريق الاستنشاق والمنومات ومزيلاات القلق والسدات العصبية العضلية ومركبات شبيهة الأفيون.

ويشمل مجال الاختراع أيضاً استخدام لأي من المركبات طبقاً للصيغة (I) السابقة، لإنتاج دواء لعلاج أي من الحالات التي تمت مناقشتها سابقاً.

ويتمثل مظهر آخر للاختراع في طريقة لعلاج حالة تعاني من أي من الحالات التي تمت مناقشتها سابقاً، حيث يتم إعطاء مقدار فعال من المركب طبقاً للصيغة (I) السابقة إلى مريض في حاجة لذلك العلاج.

وبالتالي، يوفر الاختراع مركب له الصيغة (I) أو ملح أو ذوابة منه مقبولة صيدلانياً مثلما سبق تحديد ذلك في هذه الوثيقة للاستخدام في العلاج.

ويوفر الاختراع الحالي في مظهر آخر له استخداماً لمركب له الصيغة (I) أو ملح أو ذوابة منه مقبولة صيدلانياً مثلما سبق تحديد ذلك في هذه الوثيقة في إنتاج دواء للاستخدام في العلاج.

وفي سياق المواصفات الحالية، يشتمل تعبير "علاج" أيضاً على "الوقاية" ما لم توجد دلائل معينة تشير إلى عكس ذلك. وينبغي تفسير تعبير "علاجي" و"علاجياً" طبقاً لذلك. ويشتمل تعبير "علاج"

أيضاً ضمن سياق الاختراع الحالي على إعطاء مقدار فعال من مركب الاختراع الحالي إما لتسكين حالة مرضية موجودة مسبقاً أو حالة حادة أو مزمنة أو متكررة الحدوث. ويتضمن هذا

التعريف أيضاً علاج وقائي للوقاية من حالات متكررة الحدوث وعلاج مستمر للاضطرابات المزمنة.

وتكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة في العلاج وبالتحديد في علاج حالات الألم المختلفة التي تشمل على غير سبيل الحصر: الألم المزمن والألم العصبي المرضي والألم الحاد وألم الظهر والألم السرطاني وألم الأحشاء.

و عند الاستخدام في علاج كائنات ذات دم حار مثل الإنسان، يمكن إعطاء مركب الاختراع في صورة تركيبة صيدلانية تقليدية بأي طريقة تشمل الإعطاء عن طريق الفم أو في العضل أو تحت الجلد أو موضعياً أو عن طريق الأنف أو في الغشاء البريتوني وداخل الصدر وفي الوريد وخارج الأم الجافية وداخل الغمد وداخل بطين المخ وبالحقن في المفاصل.

وفي أحد نماذج الاختراع، يمكن لطريقة الإعطاء أن تكون عن طريق الفم أو في الوريد أو في العضل.

وتعتمد الجرعات على طريقة الإعطاء وشدة المرض وعمر ووزن المريض والعوامل الأخرى التي يتم تقديرها عادة بواسطة الطبيب المعالج، عند تحديد المستوى الفردي للنظام الغذائي والجرعات المناسبة تقريباً لمريض معين.

ولتحضير مركبات صيدلانية من مركبات هذا الاختراع، يمكن للمواد الحاملة الخاملة المقبولة صيدلانياً أن تكون إما صلبة أو سائلة. وتشمل مستحضرات الصورة الصلبة المساحيق والأقراص والحبيبات القابلة للتشتت والكبسولات والبرشام والتحاميل.

ويمكن للمادة الحاملة الصلبة أن تكون مادة واحدة أو أكثر، ويمكن أن تعمل أيضاً كمواد مخففة أو عوامل منكهة أو مذيبات أو مزلاقات أو عوامل تعليق أو مواد رابطة أو عوامل مفتتة للأقراص، ويمكن أن تكون مادة مغلقة أيضاً.

وفي المساحيق، تكون المادة الحاملة عبارة عن مادة صلبة مفتتة بشكل دقيق وتكون في خليط مع مركب الاختراع المفتت بشكل دقيق أو المكون الفعال. وفي الأقراص، يتم خلط المكون الفعال مع

المادة الحاملة التي تتضمن خواص الربط اللازمة بنسب مناسبة ودمجة بالشكل والحجم المطلوب.

ولتحضير تركيبات التحميلة، يتم في البداية إذابة شمع منخفض الانصهار مثل خليط لجليسريدات حمض دهني وزبدة كاكاو ويتم تشتيت المكون الفعال فيه بالتقليب على سبيل المثال. ويتم بعد ذلك صب الخليط المتجانس المنصهر في قوالب بحجم مناسب والسماح له بالتبريد والتصلب.

وتكون المواد الحاملة المناسبة عبارة عن كربونات مغنسيوم وستيرات مغنسيوم وتالك ولاكتوز وسكر وبكتين ودكسترين ونشا وشمع كثيراء وسليولوز ميثيل وصوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز وشمع منخفض الانصهار وزبدة كاكاو وما شابه ذلك.

ويقصد أيضاً بتعبير تركيبة الاشتمال على صيغة المكون الفعال مع مادة مغلقة كمادة حاملة توفر الكبسولة التي يتم فيها إحاطة المكون الفعال (بمواد حاملة أخرى أو بدون ذلك) بالمادة الحاملة التي تكون بالتالي في ارتباط معها. ويتم بشكل مماثل تضمين البرشام.

ويمكن استخدام الأقراص والمساحيق والبرشام والكبسولات كصور للجرعات الصلبة المناسبة للإعطاء عن طريق الفم.

وتشتمل تركيبات الصورة السائلة على المحاليل والمعلقات والمستحلبات. ويمكن على سبيل المثال للمحاليل المائية المعقمة أو البروبيلين جليكول المائي للمركبات الفعالة أن تكون مستحضرات سائلة مناسبة للإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية. ويمكن أيضاً صياغة تركيبات سائلة في محاليل بولي إيثيلين جليكول مائية.

ويمكن تحضير المحاليل المائية للإعطاء عن طريق الفم بإذابة المكون الفعال في ماء وإضافة مواد ملدنة مناسبة ومواد منكهة ومواد مثبتة وعوامل مغلظة حسب الطلب. ويمكن عمل معلقات مائية للاستعمال عن طريق الفم مصنوعة بتشتيت المكون الفعال المفتت بشكل دقيق في ماء مع

مادة لزجة مثل مواد الصمغ الطبيعية والتخليقية والراتجات وميثيل سليولوز والبوديوم

كربوكسي ميثيل سليولوز وعوامل تعليق أخرى معروفة لفن الصياغة الصيدلانية.

واعتماداً على طريقة الإعطاء، تشتمل التركيبة الصيدلانية بشكل مفضل على ٠,٠٥% إلى ٩٩%

بالوزن (نسبة مئوية وزنية)، وبشكل مفضل جداً من ٠,١٠ إلى ٥٠% بالوزن من مركب

الاختراع، ويتم اعتماد كل النسب المئوية الوزنية على التركيبة الإجمالية. ٥

ويمكن تحديد المقدار الفعال علاجياً لتطبيق الاختراع الحالي، باستخدام معيار معروف يشمل السن

والوزن واستجابة المريض كفرد وتفسير ذلك ضمن سياق المرض الذي يتم العلاج منه أو تتم

الوقاية منه بواسطة الشخص ذو المهارة العادية في الفن.

ويشمل مجال الاختراع استخدام لأي مركب له الصيغة (I) مثلما سبق تحديد ذلك بالنسبة لإنتاج

الدواء. ١٠

ويشمل مجال الاختراع أيضاً استخدام لأي مركب له الصيغة (I) لإنتاج دواء للعلاج من الألم.

ويتم بشكل إضافي توفير استخدام لأي مركب طبقاً للصيغة (I) لإنتاج دواء للعلاج من حالات

مختلفة للألم تشمل على غير سبيل الحصر الألم المزمن والألم العصبي المرضي والألم الحاد وألم

الظهر والألم السرطاني وألم الأحشاء.

ويتمثل مظهر آخر للاختراع في طريقة لعلاج حالة تعاني من أي من الحالات التي سبقت ١٥

مناقشتها، حيث يتم إعطاء مقدار فعال من مركب طبقاً للصيغة (I) السابقة لمريض في حاجة لذلك

العلاج.

ويتم بشكل إضافي توفير تركيبة صيدلانية تتضمن مركب له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول

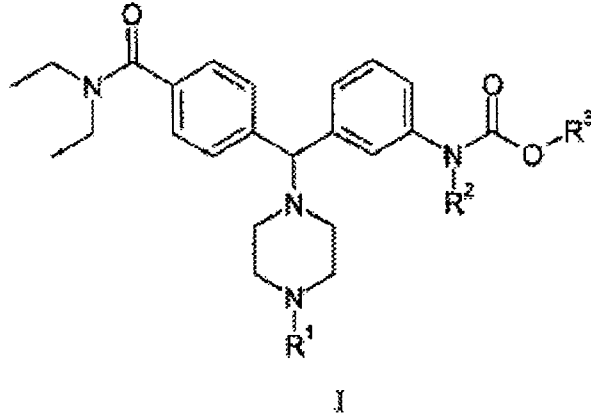
صيدلانياً بالارتباط مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

ويتم بالتحديد توفير تركيبة صيدلانية تتضمن مركب له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالارتباط مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً للعلاج، وبشكل محدد جداً للعلاج من الألم.

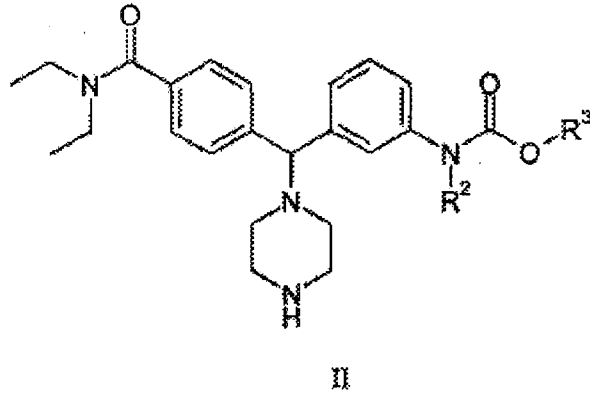
ويتم أيضاً توفير تركيبة صيدلانية تتضمن مركب له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالارتباط مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً تستخدم في أي من الحالات التي سبقت مناقشتها.

وفي مظهر آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة لتحضير مركب له الصيغة (I).

في أحد النماذج، يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب له الصيغة (I)، تشتمل على:-



تفاعل مركب له الصيغة II مع $R^1 - X$:



١٠ حيث X هي هالوجين،

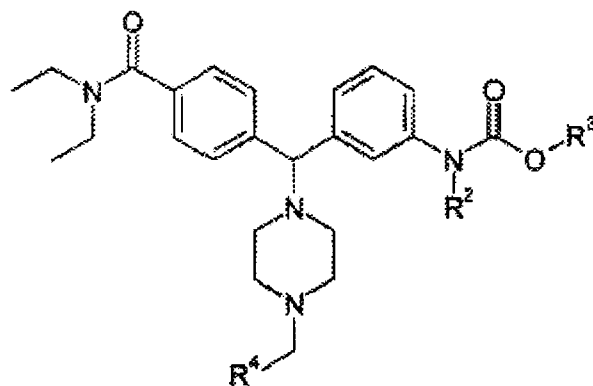
- R^1 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{2-6} ألكنيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - C_{1-4} ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{2-6} ألكنيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - C_{1-4} ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من -

R و NO₂ - OR و Cl - Br و I و F و CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و - C(=O)OH و - OH و NH₂ و SH و NHR و - NR₂ و SR و SO₃H و SO₂R و S(=O)R و - CN و - OH و C(=O)OR و C(=O)NR₂ و - NRC(=O)R و - NRC(=O)OR، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C₁₋₆ ألكيل؛

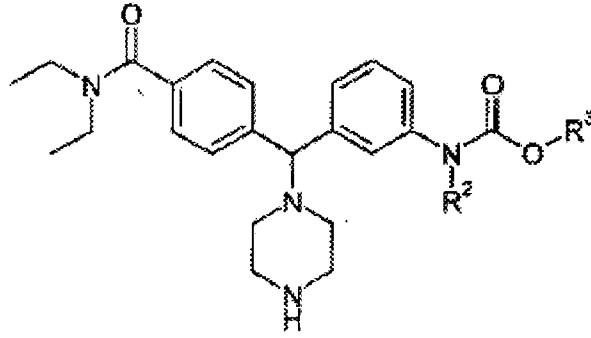
• R² يتم اختيارها من H و C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من - OR و Cl و Br و I و F و CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و - NH₂ و - SH و - C(=O)OR و - OH و - CN و - S(=O)R و - SO₂R و - SO₃H و - SR و - NR₂ و NHR و - C(=O)NR₂ و - NRC(=O)R و - NRC(=O)OR، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C₁₋₆ ألكيل، و ١٠

• R³ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من - OR و - NH₂ و - SH و - NHR و - Cl و Br و I و F و CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و - NH₂ و - SH و - C(=O)NR₂ و - NR₂ و - SR و - SO₃H و - SO₂R و - S(=O)R و - CN و - OH و - C(=O)OR و - C(=O)NR₂ و - NRC(=O)R و - NRC(=O)OR، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C₁₋₆ ألكيل، و ١٥

وفي نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب له الصيغة III تشتمل على:



تفاعل مركب له الصيغة II مع $R^4 - CHO$:



II

حيث R^4 يتم اختيارها من H و C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6}

ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من R و NO_2 -

و OR و Cl و Br و I و F و CF_3 و $C(=O)R$ و $C(=O)OH$ و NH_2 و SH و NHR و

و NR_2 و SR و SO_3H و SO_2R و $S(=O)R$ و CN و OH و $C(=O)OR$ و $C(=O)NR_2$ -

و $NRC(=O)R$ و OR و $NRC(=O)-$ ، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل؛

• R^2 يتم اختيارها من H و C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6}

ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من

OR و Cl و Br و I و F و CF_3 و $C(=O)R$ و $C(=O)OH$ و NH_2 و SH و

NHR و NR_2 و SR و SO_3H و SO_2R و $S(=O)R$ و CN و OH و $C(=O)OR$ و

و $C(=O)NR_2$ و $NRC(=O)R$ و OR و $NRC(=O)-$ ، حيث R كل على حدة هي

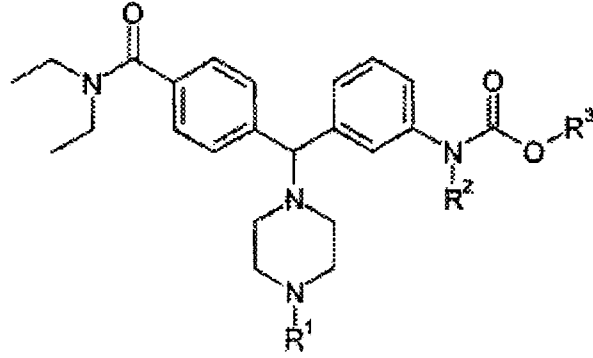
هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل؛ و

• R^3 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C_{1-6} ألكيل

و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل

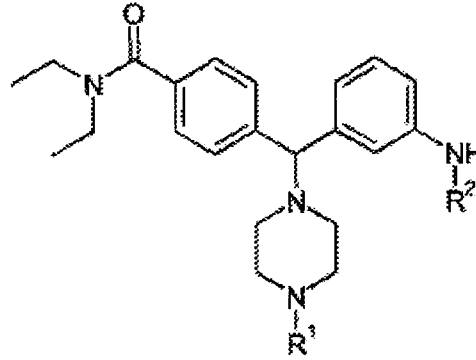
و C_{1-6} ألكيل أدخل عليه هالوجين و CF_3 - و C_{1-6} ألكوكسي و كلورو و فلورو و برومو.

وفي نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب له الصيغة (I)، تشمل على:-



I

تفاعل مركب له الصيغة IV مع X - C(=O) - O - R³:



IV

حيث X هي هالوجين؛

- R¹ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من - R و - NO₂ و - OR و - Cl و - Br و - I و - F و - CF₃ و - C(=O)R و - C(=O)OH و - C(=O)OH و - NH₂ و - SH و - NHR و - NR₂ و - SR و - SO₃H و - SO₂R و - S(=O)R و - CN و - OH و - C(=O)OR و - C(=O)NR₂ و - NRC(=O)R و - OR و - NRC(=O)-، حيث R كل على

١٠

حده هي هيدروجين أو C₁₋₆ ألكيل؛

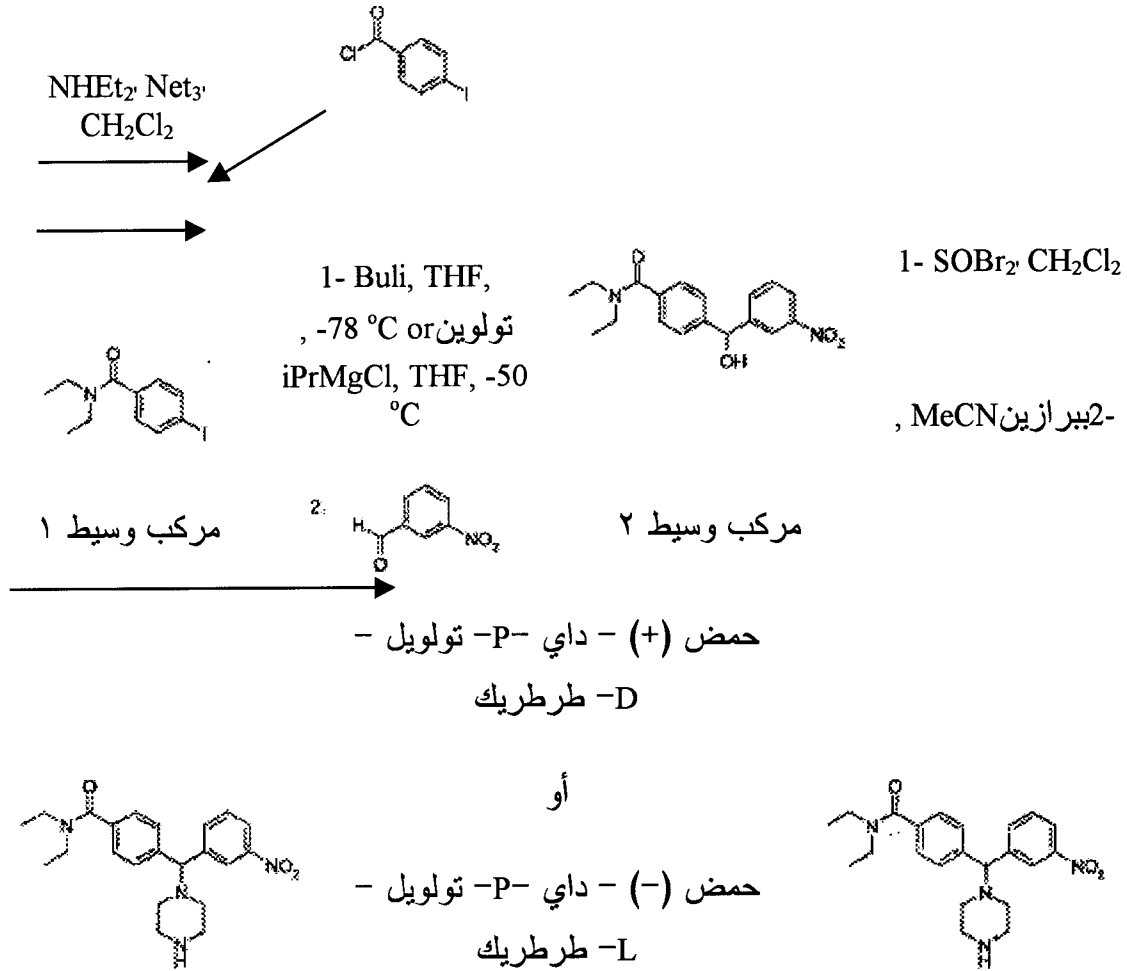
- R² يتم اختيارها من H - و C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من -

OR و Cl و Br و I و F و CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و NH₂ و SH و - و -
NHR و NR₂ و SR و SO₃H و SO₂R و S(=O)R و CN و OH و C(=O)OR و -
و C(=O)NR₂ و NRC(=O)R و - OR و NRC(=O)-، حيث R كل على حدة هي
هيدروجين أو C₁₋₆ ألكيل، و

• ٥ R³ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل
و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من OR و - و -
Cl و Br و I و F و CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و NH₂ و SH و NHR و -
و NR₂ و SR و SO₃H و SO₂R و S(=O)R و CN و OH و C(=O)OR و - و -
و C(=O)NR₂ و NRC(=O)R و - OR و NRC(=O)-، حيث R كل على حدة هي هيدروجين
أو C₁₋₆ ألكيل، و ١٠

ويشكل محدد، يمكن تحضير مركبات الاختراع الحالي والمركبات الوسيطة المستخدمة في
تحضيرها طبقاً لطرق التخليق الواردة على سبيل المثال في المخططات من (١) إلى (٤).

مخطط ١



EtOH

نقي تشاكلياً

المركب الوسيط ٤أ:

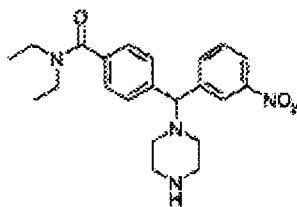
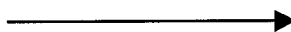
المتشاكل (S)

المركب الوسيط ٤ب:

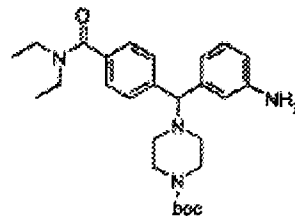
المتشاكل (R)

مركب وسيط ٣ الراسيمي

مخطط ٢



(١) داي -t- بيوتيل داي
كربونات صوديوم ماء/
دايوكسان

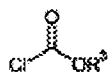


Iron NH₄Cl (٢)

ماء، THF، إيثانول

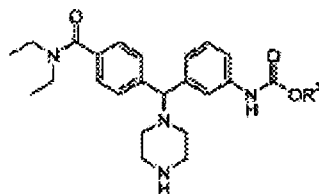
نقي تشاكلياً

(١) Zn (dust) تولوين



(٢) حمض تراي فلورو

أستيك، DCM



متشاكلات (S):

المركب الوسيط ٦: R³ =

ميثيل

المتشاكلات (R)

المركب الوسيط (٧): R³ = ميثيل

المركب الوسيط (٨): R³ = إيثيل

المركب الوسيط (٩): R³ = أيزو

بيوتيل

نقي تشاكلياً

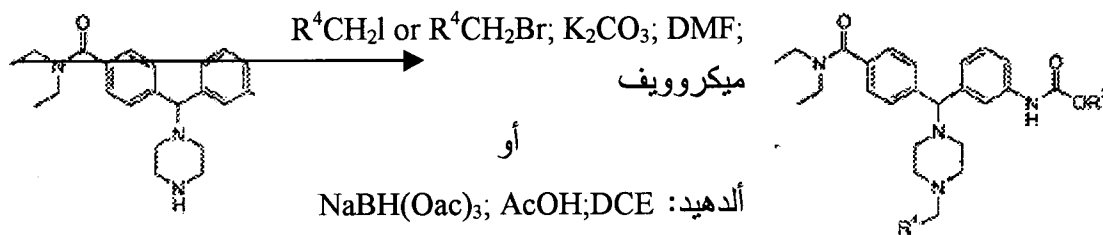
المركب الوسيط ٥أ: متشاكل

(S)

المركب الوسيط ٥ب: متشاكل

(R)

مخطط ٣



المركب الوسيط ٦: R^3 =

ميثيل، المتشاكل (S)

المركب الوسيط ٧: R^3 =

ميثيل، المتشاكل (R)

المركب الوسيط ٨: R^3 =

إيثيل، المتشاكل (R)

R^3 = ميثيل، متشاكلات (S)

مركب (١): R^4 = $(CH_2)OCH_3$

مركب (٢): R^4 = بروبييل

مركب (٣): R^4 = بيوتيل

مركب (٤): R^4 = إيثيل

مركب (٥): R^4 = سيكلو بروبييل

مركب (٦): R^4 = سيكلو بيوتيل

R^3 = ميثيل، متشاكلات (R)

مركب (٨): R^4 = $(CH_2)OCH_2CH_3$

مركب (١٠): R^4 = إيثيل

مركب (١١): R^4 = بروبييل

مركب (١٢): R^4 = بيوتيل

مركب (١٣): R^4 = سيكلو بروبييل

مركب (١٤): R^4 = سيكلو بيوتيل

R^3 = إيثيل، متشاكلات (R)

مركب (١٥): R^4 = $(CH_2)OCH_3$

مركب (١٦): R^4 = بروبييل

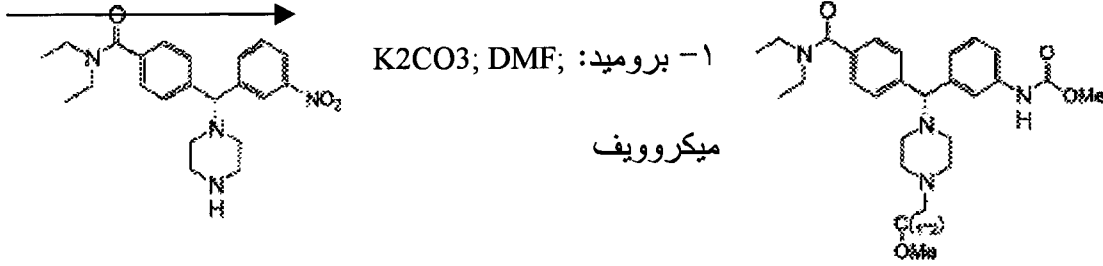
مركب (١٧): R^4 = سيكلو بروبييل

مركب (١٨): R^4 = إيثيل

مركب (١٩): R^4 = ميثيل

مركب (٢٠): R^4 = H

مخطط ٤



٢- حديد (مسحوق):

إيثانول / THF / H_2O / NH_4Cl

٣- Zn (تراب)، تولوين

المركب الوسيط ٤ب

مركب ٧ : C1

مركب ٩ : C2

التقييم البيولوجي

وَجِدَ أن مركبات الاختراع تكون فعالة تجاه مستقبلات δ في الكائنات الحية ذات الدم الحار، على سبيل المثال الإنسان. وبشكل محدد وجد أن مركبات الاختراع تمثل مركبات ترابطية فعالة لمستقبل δ . في الاختبارات المعملية التالية، تتضح تلك الفعاليات المدهشة، وبشكل خاص بالنسبة لفعالية وكفاءة العوامل المساعدة كما تم توضيح ذلك في اختبار وظيفي لمخ جرد و/أو الاختبار الوظيفي لمستقبل δ بشري. يمكن أن يعود ذلك المظهر إلى النشاط في الكائن الحي ويمكن أن لا يرتبط بعلاقة خطية مع ألفة الربط. في تلك الاختبارات المعملية، يتم اختبار المركب للوقوف على نشاطه تجاه مستقبلات δ ويتم حساب IC_{50} لتحديد النشاط الانتقائي لمركب خاص تجاه مستقبلات δ . وفي السياق الحالي، يشير التعبير IC_{50} عموماً إلى تركيز المركب الذي يؤدي إلى ملاحظة إزاحة بنسبة ٥٠% للمركب الترابطي المشع القياسي في مستقبل δ . ويتم أيضاً قياس نشاط المركب تجاه مستقبلات κ و μ في اختبار مشابه.

نموذج معلمي

مستتبت خلايا

نمت خلايا 293 S بشرية تعبر وراثياً عن مستقبلات κ و δ و μ بشرية مستنسخة ومقاومة للنيوميسين في معلق عند درجة حرارة ٣٧ م و ٥% CO_2 في قوارير يمكن رجهها تحتوي على DMEM خالي من الكالسيوم به ١٠% FBS و ٥% BCS و ٠,١% Pluronic F-8 و ٦٠٠ ميكرو جرام/ مل جنتيسين.

تم وزن أمخاخ الجرذان وشطفها في ثلج و PBS بارد (يحتوي على EDTA بتركيز ٢,٥ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧,٤). تم جعل الأمخاخ متجانسة باستخدام بولي ترون لمدة ٣٠ ثانية (جرذ) في مادة منظمة حالة باردة وثلج (تريس بتركيز ٥٠ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧، EDTA بتركيز ٢,٥ مولار، مع فينيل ميثيل سلفونيل فلوريد يضاف قبل الاستخدام مباشرة إلى M بتركيز ٠,٥ مولار من خام تغذية بتركيز ٠,٥ مولار في DMSO: إيثانول).

تحضير الغشاء:

تم تشكيل الخلايا في كريات وأعيد تعليقها في مادة منظمة حالة (تريس بتركيز ٥٠ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧، EDTA بتركيز ٢,٥ ملي مولار مع إضافة PMSF مباشرة قبل الاستخدام إلى ٠,١ ملي مولار من خام تغذية ٠,١ M في إيثانول)، وتمت حضانة الخلايا في ثلج لمدة ١٥ دقيقة، ثم تم جعلها متجانسة باستخدام بولي ترون لمدة ٣٠ ثانية. وتم تدوير المعلق عند ١٠٠٠ g (كحد أقصى) لمدة ١٠ دقائق عند درجة ٤ م. تم حفظ الطبقة الطافية على ثلج وأعيد تعليق الكريات وتم تدويرها كما سبق. تم تجميع الطبقات الطافية في كل من عمليتي التدوير وتم إخضاعها للتدوير عند ٤٦٠٠٠ g (كحد أقصى) لمدة ٣٠ دقيقة. وأعيد تعليق الكريات في مادة تريس منظمة باردة (تريس/ Cl بتركيز ٥٠ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧) وتم إخضاعها

للتدوير مرة أخرى. وأعيد تعليق الكريات النهائية في مادة منظمة للغشاء (تريس بتركيز ٥٠ ملي مولار، سكروز بتركيز ٠,٣٢ مولار، أس هيدروجيني ٧). تم تجميد أجزاء (١ مل) في أنابيب بولي بروبيلين في ثلج/ إيثانول جاف وتم تخزينها عند درجة - ٧٠ م حتى وقت استخدامها. تم تحديد تركيز البروتينات باختبار Lowry المعدل باستخدام كبريتات دوديسيل الصوديوم.

٥ اختبارات الربط

- تمت إذابة أغشية عند درجة ٣٧ م، وتبريدها على ثلج وتميرها ٣ مرات عبر إبرة عيار ٢٥ وتم تخفيفها في مادة ربط منظمة (تريس بتركيز ٥٠ ملي مولار، $MgCl_2$ بتركيز ٣ ملي مولار وBSA بتركيز ١ مجم/ مل (سيجما 7888 - A)، وأس هيدروجيني ٧,٤، والتي تم تخزينها عند درجة ٤ م بعد الترشيح من خلال مرشح ٠,٢٢ متر، وإلى ذلك تمت إضافة ٥ ميكرو جرام/ مل من أروتينين طازج وبستاتين ١٠ ميكرو مولار، دبروتين A ١٠ ميكرو مولار، بدون DTT).
- ١٠ تمت إضافة أجزاء ١٠٠ ميكرو لتر إلى أنابيب بولي بروبيلين 12×75 مم مثلجة تحتوي على ١٠٠ ميكرو لتر من مركب ترابطي مشع ملاتم و ١٠٠ ميكرو لتر من مركب الاختبار بتركيزات مختلفة. تم تحديد الربط الكلي (TB) وغير النوعي (NS) في غياب وفي وجود نالوكسون بتركيز ١٠ ميكرو مولار على الترتيب. تم تحريك الأنابيب بشكل دوامي ومن ثم حضانتها عند درجة ٢٥ م لمدة ٦٠ إلى ٢٥ دقيقة، وبعد تلك الفترة تم بسرعة ترشيح المحتويات في وسط مفرغ وتم غسلها باستخدام مادة غسيل منظمة مثلجة بواقع ١٢ مل/ أنبوبة (تريس بتركيز ٥٠ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧، $MgCl_2$ بتركيز ٣ ملي مولار) خلال مرشحات B/GF (واتمان) منقوعة مسبقاً لمدة تبلغ ساعتين على الأقل في ١,٠% بولي إيثيلين أمين. يتم قياس النشاط الإشعاعي (تحلل في الدقيقة) الباقي على المرشحات بعدد بيتا بعد نزع المرشحات لمدة ١٢ ساعة على الأقل في قوارير صغيرة تحتوي على كمية تتراوح من ١٦ إلى ٧ مل من مائع وميضي. إذا تم إجراء الاختبار في
- ٢٠

أطباق ذات ٩٦ عين عميقة، يكون الترشيح فوق مرشحات أحادية منقوعة في PEI ٩٦ عين، والتي تم غسلها باستخدام مادة غسل منظمة ٣ × ١ مل وتم تجفيفها في فرن عند درجة - ٥٥ م لمدة ساعتين. وتم عد أطباق المرشح بعدد Top (باكارد) بعد إضافة ٥٠ ميكرو لتر من المائع الوميضي MS - 20 لكل عين.

٥ الاختبارات الوظيفية:

يتم قياس النشاط المساعد للمركبات بتحديد الدرجة التي يقوم عندها معقد مستقبل المركبات بتنشيط ربط GTP ببروتينات - G التي تقترن بها المستقبلات. في اختبار ربط GTP، يتم دمج $GTP[\delta]^{35}$ مع مركبات الاختبار والأغشية من خلايا HEK - 293 S عبر عن مستقبلات أوبويد بشرية مستنسخة أو من مخ جرد أو فأر تم جعله متجانساً. تحت العوامل المساعدة على ربط $GTP[\delta]^{35}$ S في هذه الأغشية. تم تحديد قيم EC_{50} و E_{max} للمركبات من منحنيات الاستجابة للجرعة. تم إجراء إزاحات إلى اليمين لمنحنى الاستجابة للجرعة بمضاد دلتا نالترين دول للتحقق من أن نشاط العامل المساعد كان مصاحباً لمستقبلات دلتا. تم تحديد قيم E_{max} بالنسبة للعامل المساعد δ القياسي SNC80، أي أعلى من ١٠٠% لمركب له فعالية أفضل مقارنة بـ SNC80.

إجراء لـ GTP مخ جرد:

١٥ تمت إذابة أغشية مخ جرد عند درجة ٣٧ م وتميرها ٣ مرات عبر إبرة ذات طرف غير حاد عيار ٢٥ وتم تخفيفها في مادة ربط $GTP\delta S$ (هيبس ٥٠ ملي مولار، NaOH ٢٠ ملي مولار، NaCl ١٠٠ ملي مولار، EDTA ١ ملي مولار، $MgCl_2$ ٥ ملي مولار، أس هيدروجيني ٧,٤، إضافة DDT ١ ملي مولار، ٠,١% BSA طازجة). تمت إضافة GDP نهائي ١٢٠ ميكرو مولار كمخففات أغشية. وتم تقييم EC_{50} و E_{max} للمركبات من منحنيات الاستجابة للجرعات والمكونة من ٢٠ نقاط والتي تمت في ٣٠٠ ميكرو لتر بكمية ملائمة من البروتين الغشائي (٢٠ ميكرو جرام/

عين) ومن ١٠٠٠٠٠ إلى ١٣٠٠٠٠ تحلل في الدقيقة من $GTP\delta^{35}S$ (من ٠,١١ إلى ٠,١٤ نلنو مولار). يتم تحديد الربط الأعلى والمحث في غياب وجود 80 - SNC بتركيز ٣ ميكرو مولار. تحليل البيانات:

تم حساب الربط النوعي (SB) في صورة NS - TB، وتم التعبير عن SB في وجود مركبات اختبار مختلفة كنسبة مئوية من SB عينة المقارنة. تم حساب قيم IC_{50} ومعامل هل (n_H) بالنسبة لمركبات ترابطية في إزاحة مركب ترابطي مشع مرتبط بشكل نوعي من مخططات لوغاريتم نسبة الاحتمالين أو برامج مطابقة المنحنيات مثل Ligand, Graph Pad Prism, Sigma Plot أو Receptor Fit. وتم حساب قيم K_i من معادلة Cheng - Prussoff. تم تسجيل القيم المتوسطة S: $E.M \pm$ IC_{50} و K_i و n_H بالنسبة للمركبات الترابطية المختبرة في ثلاثة منحنيات إزاحة على الأقل. ١٠

بناءً على نظم الاختبار السابقة، وجد أن مركبات الاختراع الحالي تكون مفيدة تجاه مستقبلات δ بشرية. وبشكل عام تكون IC_{50} تجاه مستقبل δ بشرى لبعض مركبات الاختراع الحالي في الحدود من ٠,٢ نانو مولار إلى ٣,٧ نانو مولار بمتوسط ١ نانو مولار. وبشكل عام فإن قيمة EC_{50} و E_{max} % تجاه مستقبل δ بشري بالنسبة لتلك المركبات تتراوح من ٥,٤ نانو مولار إلى ٢١٣ نانو مولار ومن ٢٦ إلى ٨٧% على الترتيب. وتكون قيمة IC_{50} تجاه مستقبلات k و μ بشرية بالنسبة لمركبات الاختراع بشكل عام في الحدود من ١٥٦ نانو مولار إلى ٩٢٢٧ نانو مولار ومن ١٠٦ نانو مولار إلى ٢٩١٣ نانو مولار على الترتيب.

تجارب تشبع المستقبلات:

يتم تحديد قيم مركب الترابط المشبع K_8 بإجراء اختبارات الربط على أغشية خلايا باستخدام مركبات ترابطية مشعة ملائمة بتركيزات تتراوح من ٠,٢ إلى ٥ أضعاف قيمة K_8 المقدر (حتى ٢٠

١٠ أضعاف إذا كانت كميات المركب الترابطي المشع ملائمة). ويتم التعبير عن ربط المركب الترابطي المشع النوعي في صورة بيكو مول/ مجم بروتين غشائي. ويتم الحصول على قيم K_8 و B_{max} في تجارب فردية من التطابق غير الخطي للنطاق النوعي (B) مقابل المركب الترابطي المشع الحر (F) بالنانو مولار من شكل فردي طبقاً لنموذج من موقع واحد.

٥ تحديد التباين الحركي الميكانيكي باستخدام اختبار فون فيري

يتم إجراء الاختبار بين ٨ و ١٦ ساعة باستخدام الطريقة التي تم وصفها بواسطة شابلان وآخرين (١٩٩٤). يتم وضع الجردان في أفاص من زجاج الأمان (نوع من البلاستيك) على الجزء العلوي من قاع شبكة سلكية تسمح بالوصول إلى الكف، وتم تركها لتتعود على ذلك الوضع لمدة تتراوح من ١٠ إلى ١٥ دقيقة. يتم فحص منطقة الكف الخلفية اليسرى لمنتصف الأخص مع تجنب نسيج ما بين الأصابع الأقل حساسية. يتم لمس القدم بمجموعة متتالية من ٨ شعرات فون فيري مع زيادة لوغاريتمية للصلابة (٠,٤١ و ٠,٦٩ و ١,٢ و ٢,٠٤ و ٣,٦٣ و ٥,٥ و ٨,٥١ و ١٥,١٤ جم، Stoelting III، الولايات المتحدة الأمريكية).

يتم وضع شعرة فون فيري من تحت أرضية الشبكة عمودياً على سطح الأخص بقوة كافية للتسبب في حدوث إنبعاج خفيف في الكف، ويتم تثبيت ذلك الوضع لفترة تتراوح من ٦ إلى ٨ ثواني. ويلاحظ استجابة إيجابية إذا تم سحب الكف بشكل حاد. ويعتبر أيضاً التراجع اللحظي عند نزع الشعرة استجابة إيجابية. ويعتبر التثقل استجابة غامضة، وفي هذه الحالات يتم تكرار التحريض.

نظام الاختبار:

يتم اختبار الحيوانات في اليوم الأول عقب الجراحة بالنسبة للمجموعة المعالجة بـ FCA. يتم تحديد الحد الأدنى لسحب ٥٠% باستخدام طريقة فوق - تحت لديكسون (١٩٨٠). يبدأ الاختبار

مع الشعرة ٢,٠٤ جم، في وسط السلسلة. ويتم دائماً التحريض بطريقة متتالية، إما تزايدية أو تناقصية. في غياب استجابة سحب الكف تجاه الشعرة المختارة مبدئياً، يتم التحريض بشكل أقوى؛ في حالة سحب الكف، يتم اختيار التحريض الأضعف التالي. يتطلب حساب الحد الأدنى المثالي بتلك الطريقة ٦ استجابات في المنطقة المجاورة مباشرة لحد أدنى ٥٠%، ويبدأ حساب تلك الاستجابات الستة عند حدوث التغيير الأول في الاستجابة، على سبيل المثال، عند الاجتياز الأول للحد الأدنى. في الحالة التي تقع فيها الحدود الدنيا خارج نطاق المحرضات، يتم بشكل مثالي تحديد قيم تبلغ ١٥,١٤ (حساسية طبيعية) أو ٠,٤١ (أقصى تباين حركي). تتم جدولة النموذج الناتج للاستجابات الموجبة والسالبة باستخدام التقليد، X = بدون سحب؛ O = سحب، يتم استيفاء الحد الأدنى لسحب ٥٠% باستخدام الصيغة:-

$$50\% \text{ g Threshold} = 10^{(xf+k\delta)} / 10.000$$

حيث Xf = قيمة شعرة فون فيري الأخيرة المستخدمة (وحدات لوغاريتمية)؛ K = قيمة جدولية (من شابلان وآخرين (١٩٩٤)) لنموذج استجابات إيجابية/ سلبية؛ δ = الفرق المتوسط بين المحرضات (وحدات لوغاريتمية). وهنا $\delta = ٠,٢٢٤$.

يتم تحويل الحدود الدنيا لفون فيري إلى النسبة المئوية لأقصى تأثير ممكن (MPE %)، طبقاً

لشابلان وآخرين (١٩٩٤). يتم استخدام المعادلة التالية لحساب MPE %:-

$$\frac{\text{حد المعالجة بالعقار (g) - حد ألودينيا (g)} \times 100}{\text{حد المقارنة (g) - حد ألودينيا (g)}} = \text{MPE \%}$$

إعطاء مادة الاختبار:

يتم حقن الجرذان (تحت الجلد أو داخل الغشاء البريتوني أو في الوريد أو عن طريق الفم) بمادة الاختبار قبل اختبار فون فيري. تختلف الفترة الزمنية بين إعطاء مركب الاختبار واختبار فوق فيري اعتماداً على طبيعة مركب الاختبار.

٥ اختبار الألم:

سوف يتسبب حمض الأسيتيك في تقلصات في البطن عند إعطائه للفئران داخل الغشاء البريتوني. وبالتالي سوف تمد الفئران أجسامها في نموذج نمطي، عند إعطاء عقاقير مسكنة، تقل ملاحظة تلك الحركات التي تم وصفها ويتم اختيار المركب كمرشح جيد فعال.

١٠ ويتم أخذ منعكس الألم النمطي في الاعتبار فقط عند وجود العناصر التالية: الحيوان لا يتحرك؛ والجزء السفلي من الظهر مضغوط قليلاً، ومظهر الأخمص لكل من الكفين يكون ظاهراً للعيان. وفي هذا الاختبار، تظهر مركبات الاختراع الحالي تخطيطاً واضحاً لاستجابات التألم بعد الجرعة عن طريق الفم التي تتراوح من ١ إلى ١٠٠ ميكرو مول/كجم.

(i) تحضير المحاليل:-

حمض الأسيتيك (AcOH):

١٥ تتم إضافة ١٢٠ ميكرو لتر من حمض أسيتيك إلى ١٩,٨٨ مل ماء مقطر للحصول على حجم نهائي يبلغ ٢٠ مل بتركيز نهائي يبلغ ٠,٦% AcOH. ويتم بعد ذلك خلط المحلول (بشكل دوامي) ويصبح جاهزاً للحقن.

المركب (العقار):

يتم إعداد كل مركب وإذابته في الناقل الأكثر ملائمة طبقاً لإجراءات قياسية.

(ii) إعطاء المحاليل:-

يتم إعطاء المركب (العقار) عن طريق الفم أو داخل الغشاء البريتوني (i.p) أو تحت الجلد (S.C) أو في الوريد (i.v) عند ١٠ مل/كجم (على اعتبار متوسط وزن جسم الفئران) في ٢٠ أو ٣٠ أو ٤٠ (طبقاً لطبقة المركب وخواصه) قبل الاختبار. عند نقل المركب مركزياً: داخل البطين (i.c.v) أو داخل الغمد (i.t) يتم إعطاء ٥ ميكرو لتر.

يتم إعطاء الـ AcOH داخل الغشاء البريتوني (i.p) في موضعين بمعدل ١٠ مل/كجم (على اعتبار الوزن المتوسط للفئران) قبل الاختبار مباشرة.

(iii) الاختبار:

١٠ تتم مراقبة الحيوان (الفأر) لفترة تبلغ ٢٠ دقيقة ويلاحظ عدد الحالات (رد فعل الألم العكسي) ويتم تجميعها في نهاية التجربة. ويتم احتجاز الفئران في أقفاص فردية "صندوق على شكل حذاء" بها فراس ملامس. وتتم في العادة متابعة ٤ فئران كعدد إجمالي في نفس الوقت:

واحد مقارنة وثلاثة فئران يتم إعطاؤها جرعات من العقار.

بالنسبة للقلق والأعراض التي تشبه القلق تم التحقق من الفعالية في اختبار صراع جيلر - سفتنر في الجرذان.

١٥ بالنسبة لأعراض الاضطراب المعدي المعوي الوظيفي، يمكن التحقق في الفعالية في الاختبار

الذي تم وصفه في Coutinho SV et al, in American Journal of Physiology - Gastrointestinal

Liver Physiology - 282(2): G307 - 16, 2002 Feb, في الجرذان.

نظم اختبار إضافية في الكائن الحي

الحالات الخاضعة للعلاج والإيواء

تم إيواء جردان سبراجو وأولي ذكور سليمة (من ١٧٥ - ٢٠٠ جم) في مجموعات كل منها ٥ جردان في درجة حرارة مضبوطة عند درجة حرارة الغرفة (٢٢ م، ٤٠-٧٠% رطوبة، ١٢ ساعة ضوء/ ظلام). يتم إجراء التجارب أثناء فترة الضوء من الدورة. تعطي الحيوانات الطعام والماء حسب الحاجة وتم ذبحها مباشرة بعد رصد البيانات.

٥ العينة:

يحتوي اختبار المركب (العقار) على مجموعات من الجردان لا تستقبل أي علاج وأخرى تُعالج بأشريشياكولاي لعديدات سكريات دهنية (LPS). بالنسبة لتجربة العلاج بـ LPS، يتم حقن أربع مجموعات بـ LPS، مجموعة منها تعالج بالناقل بينما يتم حقن الثلاث مجموعات الأخرى بالعقار والناقل الخاص به. ويتم تنفيذ مجموعة ثانية من التجارب والتي تتضمن خمس مجموعات من الجردان، لا يعطي أي منها علاج LPS. لا تستقبل المجموعة السليمة أي مركب (عقار) أو نقل، أما المجموعات الأربعة الأخرى فيتم علاجها بالناقل مع العقار أوب دونه. ويتم إجراء ذلك لتحديد تأثيرات العقاقير المزيلة للقلق أو المسكن والتي يمكن أن تساهم في تقليل USV.

إعطاء LPS:

١٥ تم ترويض الجردان في معمل تجارب لمدة تتراوح من ١٥ إلى ٢٠ دقيقة قبل العلاج. حدثت التهابات بسبب إعطاء LPS (توكسين داخلي لبكتيريا إشريشيا كولاي سالبة لجرام ذات نمط مّصلي B4: 0111، سيجم). يتم حقن LPS (٢,٤ ميكرو جرام) داخل بطين المخ (i.c.v) بحجم يبلغ ١٠ ميكرو لتر، باستخدام تقنيات قياسية للجراحة مجسامية التحديد تحت تحذير بمادة أيزو فيوران. يتم دفع الجلد بين الأذنين منقارياً ويتم عمل شق طولي يبلغ حوالي ١ سم لكشف سطح الجمجمة. يتم تحديد موضع البذل بالإحداثيات: ٠,٨ مم خلف اليافوخ، و ١,٥ مم جانبياً (يسار) إلى لامبدا (الدرز السهمي)، و ٥ مم أسفل سطح الجمجمة (رأسياً) في البطن الجانبي. يتم حقن LPS

٢٠

عن طريق إبرة معقمة من الصلب المقاوم للصدأ (٢٦ - قياس ٨/٣) طولها ٥ مم متصلة بسرنجة هاملتون ١٠٠ ميكرو لتر بأنبوبة من البولي إيثيلين PE20؛ ١٠ - ١٥ سم). يتم وضع مصدر ٤ مم مصنوع من إبرة مقطوعة (قياس - ٢٠) فوق الإبرة قياس - ٢٦ ومثبتة معها بمادة لاصقة من السيليكون لإيجاد العمق المطلوب الذي يبلغ ٥ مم.

٥ وبعد الحقن بـ LPS، تبقى الإبرة في مكانها لمدة ١٠ ثواني إضافية للسماح بتسريب المركب ثم يتم نزعها. يتم قفل الشق ويعاد الجرذ إلى قفصه الأصلي ويسمح له بالراحة لمدة ٣,٥ ساعة على الأقل قبل الاختبار.

إعداد التجربة للتحريض بنفخ الهواء:

تبقى الجرذان في معمل التجارب بعد الحقن بـ LPS وإعطاء المركب (العقار). عند الاختبار تجمع كل الجرذان وتوضع خارج المعمل. ويتم أخذ جرذ واحد في كل مرة داخل معمل الاختبار ويوضع في صندوق شفاف (٩ × ٩ × ١٨ سم) ومن ثم يوضع حجيرة مجددة الهواء يتم فيها توهين الصوت بأبعاد كالتالي عرض = ٦٢ سم وعمق = ٣٥ سم وارتفاع = ٤٦ سم (BRS/ LVE, Dive. Tech - Serv Inc). يتم التحكم في نقل الهواء المنفوخ خلال فوهة خروج هواء ٠,٣٢ سم، بواسطة نظام (AirStim, San Diego Intruments) قادر على نقل نفخات من الهواء في فترات زمنية ثابتة (٠,٢ ثانية) وشدة ثابتة بتردد يبلغ نفخة واحدة كل ١٠ ثواني. يتم إعطاء ١٠ نفخات كحد أقصى، أو حتى يبدأ الصوت، أيهما أولاً. تعطي نفخة الهواء الأولى علامة لبدء التسجيل.

إعداد التجربة لتسجيل الصوت فوق السمع:

يتم تسجيل الأصوات لمدة ١٠ دقائق باستخدام ميكروفونات (G.R.A.S. Sound and Vibrations,)

٢٠ (Vedback, Denmark) موضوعة داخل كل حجيرة وتمت السيطرة عليها بواسطة برنامج (LMS

LMS (CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). يتم تسجيل الترددات بين

صفر و ٣٢٠٠٠ هرتز، ويتم خفضها وتحليلها بنفس البرنامج:

(LMS CADA - X 3.5 B, Time Data Processing Monitor and UPA (User Programming and Analysis).

٥ المركبات (العقاقير):

يتم ضبط الأس الهيدروجيني لكل المركبات (العقاقير) فيما بين ٦,٥ و ٧,٥ وتعطي بحجم يبلغ ٤ مل/كجم. وبعد إعطاء المركب (العقار)، تعود الحيوانات إلى أوضاعها الأصلية حتى موعد الاختبار.

التحليل:

- ١٠ يتم إجراء التسجيل خلال سلسلة من تحليلات إحصائية وتحليلات قورير لترشيح (ما بين ٢٠ و ٢٤ كيلو هرتز) وحساب المتغيرات قيد الاهتمام. ويتم التعبير عن البيانات كمتوسط \pm SEM. يتم تقييم الدلالات الإحصائية باستخدام اختبار T للمقارنة بين الجرذان غير المعالجة والمعالجة — LPS، و ANOVA ذات الاتجاه الواحد والذي يليه اختبار مقارنة دانيت المتعدد (فيما بعد) للوقوف على فعالية العقار. ويعتبر الفرق بين المجموعات معنوياً من الناحية الإحصائية عندما يكون احتمال الصدفة (P) أقل من أو يساوي ٠,٠٥ ويتم تكرار التجارب مرتين على الأقل.
- ١٥

الوصف التفصيلي

أمثلة:

- سيتم فيما يلي وصف الاختراع كذلك بمزيد من التفصيل عن طريق الأمثلة التالية والتي تصف الطرق التي يتم بها تحضير مركبات الاختراع الحالي وكذلك تنقيتها وتحليلها واختبارها بيولوجياً،
- ٢٠ والتي لا تعتبر على سبيل الحصر للاختراع.

المركب الوسيط (١): ٤- إندو -n، n- داي إيثيل بنزاميد

إلى خليط ٤- يودو - بنزويل كلوريد (٧٥ جم) في ٥٠٠ مل من CH_2Cl_2 تمت إضافة خليط من Et_3N (٥٠ مل) و Et_2NH (١٠٠ مل) عند درجة صفر م. وبعد الإضافة، تمت تدفئة خليط التفاعل الناتج إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة من ثم تم غسله باستخدام كلوريد أمونيوم مشبع. وتم تجفيف ناتج الاستخلاص العضوي باستخدام (Na_2SO_4) وترشيحه وتركيزه. وتمت إعادة بلورة المتبقي من مركبات هكسان ساخنة للحصول على ٨٠ جم من المركب الوسيط (١).

المركب الوسيط (٢): ٤- [هيدروكسي (٣- نيترو فينيل) ميثيل] -N -N- داي ميثيل بنزاميد

تمت إذابة N، N- داي إيثيل -٤- يودو بنزاميد (٥ جم، ١٦ ملي مول) في THF (١٥٠ مل) وتم تبريد الناتج إلى درجة -٧٨ م في جو من النيتروجين. تمت إضافة n-BuLi (١٥ مل، محلول بتركيز ١,٠٧ مولار في هكسان، ١٦ ملي مول) قطرة قطرة على مدار ١٠ دقائق عند درجة حرارة تتراوح من -٦٥ إلى -٧٨ م. وتم بعد ذلك نقل المحلول باستخدام ماصة إلى ٣- نيترو بنزالدهيد (٢,٤ جم، ١٦ ملي مول) في تولوين/ THF (حوالي ١: ١، ١٠٠ مل) عند درجة حرارة -٧٨ م. وتمت إضافة NH_4Cl (مائي) بعد ٣٠ دقيقة. وبعد التركيز في وسط مفرغ والاستخلاص باستخدام EtOAc/ ماء والتجفيف باستخدام ($MgSO_4$) وتبخير الطور العضوي، تمت تنقية المتبقي كروماتوجرافياً على سيليكاجل (نسبة EtOAc/ هيبتيان صفر - ٧٥%) للحصول على المركب الوسيط (٢) (٢,٦ جم، ٥٠%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2, 3.5 (2m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H).

طريقة بديلة لتحضير المركب الوسيط (٢):

إلى محلول مقلب من كلوريد I- بروبييل ماغنسيوم (١,٦ مولار في داي إيثيل إيثر، ٨٠ مل، ١٢٨ ملي مول) عند درجة -٥٠ م تمت إضافة المركب الوسيط ١ (٣٩,٥، ١٣٠ ملي مول)

في THF (٢٥٠ مل) قطرة قطرة على مدار ٤٥ دقيقة. وكما سبق، تم تطوير "مادة صمغية"، ولكن ليس حتى إضافة ثلاثة أرباع المركب الوسيط (١) وأثناء إضافة الربع الأخير تحول الخليط إلى ملاط. وتم قلب الناتج عند درجة - ٥٠ م لمدة ساعتين. لم يتبقى أي مادة بدء تفاعل (GCD). إلى الخليط، تمت إضافة ٣- نيترو بنزالدهيد (١٩,٦٥، ١٣٠ ملي مول) على مدار ٧٠ دقيقة عند درجة أقل من - ٤٠ م. عند اكتمال الإضافة، تم نزع حمام التبريد وسمح برفع درجة الحرارة لأكثر من - ٥ م. وبعد إخماد التفاعل بإضافة محلول NH_4Cl مائي مشبع وبعد ذلك الموج كما سبق باستخدام ٥٠ مل EtOAc تم الحصول على ١٨,٥ جم من المركب الوسيط ٢ في صورة متبلرة وتبع ذلك الحصول على ٧,١ جم أخرى من العمود. حصيللة الإنتاج الكلية: ٦١%. المركب الوسيط (٣): N, N - داي إيثيل -٤- [(٣- نيترو فينيل) (١- بيرازينيل) ميثيل] بنزاميد إلى محلول من المركب الوسيط ٢ في صورة كحول (١٠,٠١ جم، ٣٠,٥ ملي مول) في داي كلورو ميثان (٢٠٠ مل)، تمت إضافة بروميد ثيونيل (٢,٠٥٨ مل، ٣٣,٦ ملي مول). وبعد مرور ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة تم غسل التفاعل بمحلول مائي مشبع من بيكرونات الصوديوم (١٠٠ مل) وتم فصل الطبقة العضوية. وتم غسل الطبقة المائية باستخدام داي كلورو ميثان (٣ × ١٠٠ مل) وتم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة باستخدام (Na_2SO_4) وترشيحها وتركيزها.

وتمت إذابة بروميد البنزيل الخام في أسيتونيتريل (٣٥٠ مل) وتمت إضافة بيرازين (١٠,٥ جم، ١٢٢ ملي مول). وبعد تسخين التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة ٦٥ م تم غسل التفاعل باستخدام كلوريد أمونيوم مشبع/ أسيتات إيثيل وتم فصل الطبقة العضوية. وتم استخلاص الطبقة العضوية باستخدام أسيتات إيثيل (٣ × ١٠٠ مل) وتم تجفيف نواتج الاستخلاص العضوية

المجمعة باستخدام (Na₂SO₄)، وترشيحها وتركيزها للحصول على المركب الوسيط ٣ في صورة راسيمية.

المركب الوسيط (٣) الراسيمي تم تحليله ليعطي المركب الوسيط ٤أ والمركب الوسيط ٤ ب النقيين تشاكلياً كالتالي:-

٥ المركب الوسيط (٤أ): N، N- داي إيثيل -٤- [S] - (٣- نيترو فينيل) (١- ببرازينيل) ميثيل] بنزamid

تمت إذابة المركب الوسيط (٣) في إيثانول (١٥٠ مل). وتمت إضافة حمض داي -P- تولويل -L- طرطريك (١١,٧٩ جم، ١ مكافئ). ترسب المنتج على مدار ١٢ ساعة. وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وإميد ذواباتها في إيثانول عند درجة حرارة الإرجاع حتى تمت إذابة المادة الصلبة (حوالي ١٢٠٠ مل إيثانول). وعند التبريد، تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتكررت عملية إعادة التبلر مرة ثانية. وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتمت معالجتها باستخدام هيدروكسيد صوديوم مائي (٢ مولار) وتم استخلاصها باستخدام أسيتات إيثيل. وتم بعد ذلك تجفيف ناتج الاستخلاص العضوي باستخدام (Na₂SO₄) وترشيحه وتركيزه للحصول على ١,٩٨٦ جم من المركب الوسيط ٤أ النقي تشاكلياً.

١٥ ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, J = 5Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H).

٢٠ المركب الوسيط (٤ ب): N، N- داي إيثيل -٤- [R] - (٣- نيترو فينيل) (١- ببرازينيل) ميثيل] بنزamid النقي تشاكلياً

يمكن الحصول على المركب الوسيط (٤ ب) في صورة متشاكل (R) بإجراء طريقة التحليل السابقة باستخدام حمض داي -P- تولويل -D- طرطريك.

تم تحديد النقاء الكيرالي باستخدام HPLC مع توفير الظروف التالية:-

• عمود (Daicel Chemical Industries) Chiral Pack AD؛

• معدل تدفق ١ مل/ دقيقة؛

• زمن التشغيل ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة ٢٥ °م؛

• Isocratic ١٥% إيثانول، ٨٥% هكسانات. ٥

المركب الوسيط (٥ أ) أو (٥ ب): t- بيوتيل -٤ - ((٣- أمينو فينيل) -٤ -) [داي إيثيل أمينو]

كربونيل [فينيل] ميثيل) ببرازين -١ - كربوكسيلات

إلى محلول من المركب الوسيط (٤ أ) أو (٤ ب) (٣٠٠ مجم) في دايوكسان (٤٠ مل) تمت

إضافة داي t- بيوتيل داي كربونات (٢٤٧ جم، ١,٥ مكافئ). تمت إذابة كربونات صوديوم

(١١٩ جم، ١,٥ مكافئ) في ماء (١٥ مل) ومن ثم يضاف الناتج إلى محلول دايوكسان. بعد ١٢ ١٠

ساعة، تم تركيز المحلول ومن ثم تمت إضافة بيكربونات صوديوم مشبعة. وتم استخلاص

المحلول المائي باستخدام ثلاثة أجزاء من داي كلورو ميثان وتم تجفيف الطبقات العضوية المتحدة

باستخدام كبريتات صوديوم مائية، وترشيحها وتركيزها للحصول على مادة رغوية بيضاء. وبدون

تنقية إضافية، تمت إذابة المادة الرغوية في خليط من الإيثانول وتتراهدروفيوران وماء وكلويد

أمونيوم مشبعة (١٥ مل، بنسب ٤ : ٢ : ١ : ١ حجم/ حجم). تمت إضافة حبيبات حديد (٤٢٢ جم، ١٥

١٠ مكافئ) وتم تسخين المحلول عند درجة ٩٠ °م لمدة ١,٥ ساعة. وتم تبريد الخليط الناتج،

وترشيحه خلال سيلان وتتركيزه. تمت إضافة بيكربونات صوديوم مشبعة وتم استخلاص

المحلول المائي باستخدام ثلاثة أجزاء من داي كلورو ميثان وتم تجفيف الطبقات العضوية

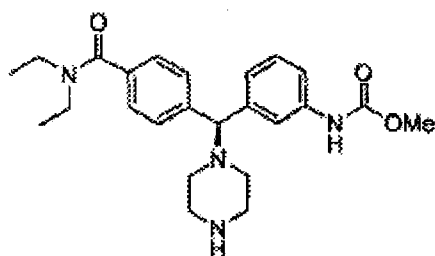
المجمعة باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية وترشيحها وتركيزها للحصول على مادة رغوية

بيضاء من المركب الوسيط (٥ أ) أو (٥ ب)، على الترتيب. يمكن استخدام المنتج دون تنقية إضافية (حصيلة الإنتاج من ٩٢ إلى ٩٩%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.06-1.16 (m, 3H), 1.17-1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 2H), 3.48-3.58 (br s, 2H), 3.60-3.70 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.72 (t, $J = 2.13\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.17\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J = 7.46\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 7.82\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 7.82\text{Hz}$, 2H).

المركب الوسيط (٦): ميثيل ٣- [S] - ٤- [(داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل (ببرازين - ١)

يل (ميثيل) فينيل كربامات



١٠ تم تقليب محلول من ميثيل كلورو فورمات (٠,٣٣ مل، ٤,٢٩ ملي مول) ومسحوق زنك (٠,٣٦ جم، ٥,٥٨ ملي مول) في تولوين (٤٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم تمت إضافة محلول من المركب الوسيط (٥ أ) (٢ جم، ٤,٢٩ ملي مول) في تولوين (٤٥ مل) بطريقة نقطة نقطة. تم تقليب خليط التفاعل طول الليل، ومن ثم تم ترشيح الخليط على حشوة سيلانيت (ثم شطف الناتج بكمية كبيرة من داي كلورو ميثان) وتم تركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. تم أخذ المتبقي في أسيتات إيثيل وغسله بالماء. وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام داي كلورو ميثان. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية وترشيحها وتركيزها تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية روماتوجرافياً على عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٢% ميثانول في داي كلورو ميثان تم الحصول على المركب المطلوب (٢,١٢ جم، ٢٠

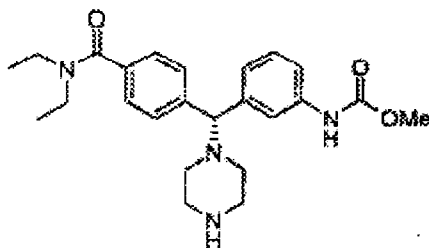
٢٠ جم، حصيلة إنتاج ٨٥%).

تم أخذ المركب المحمي Boc في داي كلورو ميثان (٣٥ مل) وتمت إضافة حمض ترائي فلورو أسيتيك (٣ مل).. وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل ومن ثم غسله بالماء ثم باستخدام بيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتم تجفيف الطور العضوي باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية وترشيحه وتركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية كروماتوجرافياً على عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٢% ميثانول و ١% هيدروكسيد أمونيوم مركزة في داي كلورو ميثان تم الحصول على المركب الوسيط (٦) (١,٦٤ جم، حصيلية إنتاج ١٠٠%). النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانو متر) أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J = 6.93\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 6.54\text{Hz}$, 3H), 2.98-3.08 (br s, 4H), 3.12-3.19 (br s, 3H), 3.39-3.48 (br s, 6H), 3.64 (s, 3H), 7.22-7.28 (br s, 4H), 7.34 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H). Found: C, 54.03; H, 6.79; N, 10.00. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.7\text{HCl} \times 0.6\text{H}_2\text{O}$ has C, 54.00; H, 6.78; N, 10.50%. $[\alpha]_D^{16} = +6.3$ deg [c 0.53, MeOH].

المركب الوسيط (٧): ميثيل ٣- (R) - ٤- [داي إيثيل أمينو] كربونيل فينيل] فينيل (ببرازين - ١)

١٥ (يل ميثيل] فينيل كربامات

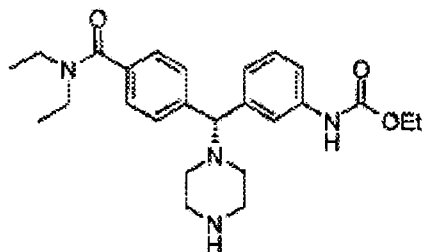


تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٥) (٢,٥ جم، ٥,٣٦ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١,٥٥ جم، حصيلية إنتاج ٦٨%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٧%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر):

٢٠ أكبر من ٩٩%.

^1H NMR free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.29 (br s, 6H), 1.59-1.79 (br s, 2H), 2.25-2.43 (br s, 2H), 2.88 (t, $J = 4.69\text{Hz}$, 4H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.43-3.59 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.11 (td, $J = 7.23, 1.37\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J = 7.42\text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H). Found: C, 51.43; H, 6.28; N, 9.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 \times 3.8\text{HCl}$ has C, 51.19; H, 6.41; N, 9.95%.

المركب الوسيط (٨): إيثيل ٣- [R] - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] فينيل } - ١ -
يل (ميثيل) فينيل كربامات

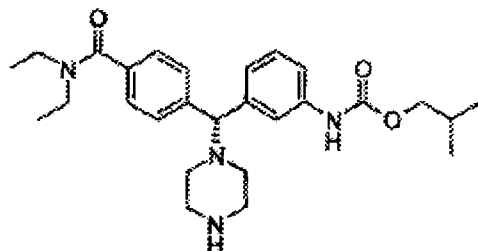


١٠ تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٥ ب) (٥٣٥ مجم، ١,١٥ ملي مول) وباتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). مع استبدال ميثيل كلورو فورمات بـ إيثيل كلوروفورمات. تم الحصول على ٣٩٩ مجم، حصيله إنتاج ٧٩%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%.

^1H NMR free base (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.27 (br s, 6H), 1.30 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 1.64-1.75 (br s, 2H), 2.28-2.41 (br s, 2H), 2.88 (br t, $J = 4.69\text{Hz}$, 4H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.43-3.59 (br s, 2H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 7.10 (td, $J = 7.42, 1.37\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J = 7.71\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H). Found: C, 54.19; H, 6.91; N, 9.94. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.9\text{HCl} \times 0.6\text{H}_2\text{O}$ has C, 54.09; H, 6.92; N, 10.09%. $[\alpha]_D^{17} = -5.0\text{ deg}$ [c 0.52, MeOH].

المركب الوسيط (٩): أيزو بيوتيل ٣- [R] - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] } (ببرازين

-١- يل) ميثيل [فينيل] كربامات



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٥ ب) (٣٠٠ مجم، ٠,٦٤ ملي مول) وإتباع الطريقة التي تم

وصفها في المركب (١)، مع استبدال ميثيل كلورو فورمات بـ أيزو بيوتيل كلورو فورمات. تم

الحصول على ٢٦٥ مجم، حصيله إنتاج ٨٨%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانومتر): أكبر من

٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.89 (d, J = 6.64Hz, 6H), 1.00 (t, J = 6.83Hz, 3H),

1.13 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 3.10-3.21 (br s, 4H), 3.25-3.35 (br s, 6H),

3.38-3.48 (br s, 2H), 3.82 (d, J = 6.64Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.09-7.17 (br s, 1H), 7.19

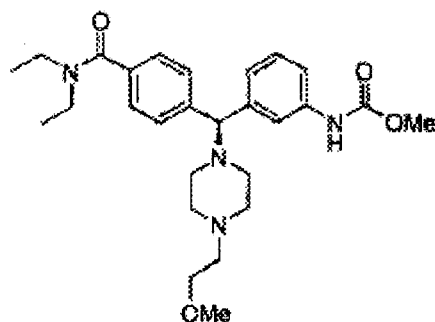
(d, J = 4.88Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H).

Found: C, 57.52; H, 7.29; N, 9.94. C₂₇H₃₈N₄O₃ x 2.6HCl x 0.1H₂O has C, 57.58; H,

7.30; N, 9.95%. [α]_D¹⁷ = -7.2 deg [c 0.53, MeOH].

المركب (١): ميثيل ٣- { (S) - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] } - ٢- ميثوكسي

إيثيل) ببرازين -١- يل] ميثيل {فينيل} كربامات؛



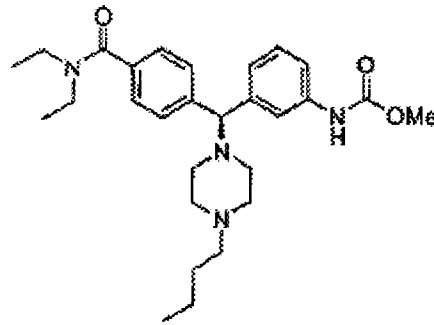
في قارورة ميكروويف سعة ٢ مل تمت إضافة المركب الوسيط (٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٧ ملي

مول) في DMF (٠,٩ مل) وتبع ذلك إضافة كربونات بوتاسيوم (١٣٠ مجم، ٠,٩٤ ملي مول)

٢- برومو إيثيل ميثيل إيثر (٥٨ ميكرو لتر، ٠,٦١ ملي مول). وتم تسخين التفاعل إلى ١٣٠ م لمدة ١٥ دقيقة ثم تم تركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. وتمت إذابة المتبقي في داي كلورو ميثان وتم غسله باستخدام جزء واحد من بيكربونات صوديوم مائية مشبعة وبعد ذلك جزء واحد ماء. وتم تجفيف الطور العضوي باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية، وترشيحه وتركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية على كروماتوجراف عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٤% ميثانول في داي كلورو ميثان تم الحصول على المركب (١) (١٥٧ مجم (ملح HCl)، حصيللة إنتاج ٦٨%) النقاء (HPLC - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC الكيرالي - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.98 (t, J = 6.54Hz, 3H), 1.11 (t, J = 6.74Hz, 3H), 3.07-3.17 (br s, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.34 (br s, 3H), 3.34-3.56 (br s, 6H), 3.57-3.62 (br s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.10-7.21 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.42Hz, 2H), 7.67 (br s, 1H). Found: C, 52.29; H, 6.95; N, 8.49. C₂₇H₃₈N₄O₄ x 3.5HCl x 0.6H₂O has C, 52.22; H, 6.93; N, 9.02%. $[\alpha]_D^{16} = +7.8$ deg [c 0.51, MeOH].

١٥ المركب (٢): ميثيل ٣- (S) - (٤- بيوتيل بربازين - ١- يل) - (٤) - [داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل {ميثيل} فينيل كربامات؛



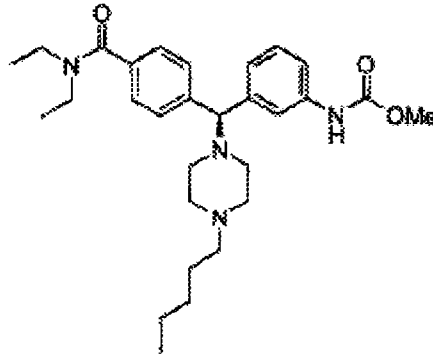
إلى محلول من المركب الوسيط (٦) (٢٥٠ مجم، ٠,٥٩ ملي مول) في ١، ٢- داي كلورو إيثان (١٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة ما يلي بالترتيب التالي: بيوتير ألدهيد (١٥٩ ميكرو لتر، ١,٧٧ ملي مول) وتراي أسيتوكسي بوروهيدريد الصوديوم (٤٠٠ مجم، ١,٨٩ ملي

مول) وحمض أسيتيك (٣٣,٧ ميكرو لتر، ٠,٥٩ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة خمسة أيام ثم تم تخفيفه باستخدام داي كلورو ميثان. وتم غسل الخليط بجزء واحد ماء وبعد ذلك بجزء واحد بيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتم تجفيف الطور العضوي باستخدام كبريتات صوديوم مائية وترشيحه وتركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية على كروماتوجراف عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٤% إلى ٥% ميثانول في داي كلورو ميثان تم الحصول على المركب (٢) (٢٢٩ مجم، حصيللة إنتاج ٨١%). النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٨%، النقاء الضوئي (HPLC الكيرالي - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.25 (br s, 6H), 1.32 (sext, $J = 7.48\text{Hz}$, 2H), 1.47 (br quint, $J = 7.23\text{Hz}$, 2H), 2.35 (br t, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.73 (br s, 8H), 3.15-3.34 (br s, 2H), 3.42-3.61 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 3H). Found: C, 55.45; H, 7.49; N, 9.07. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.9\text{HCl} \times 1.1\text{H}_2\text{O}$ has C, 55.48; H, 7.50; N, 9.24%. $[\alpha]_D^{16} = +10.3 \text{ deg [c 0.52, MeOH]}$.

المركب (٣): ميثيل ٣- (S) - ٤- [داي إيثيل أمينو] كربونيل فينيل] - ٤- بنتيل بـبرازين -

١٥ -١- يل) ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٧ ملي مول) و١- برومو بنتان (٧٥,٨ ميكرو لتر، ٠,٦١ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم

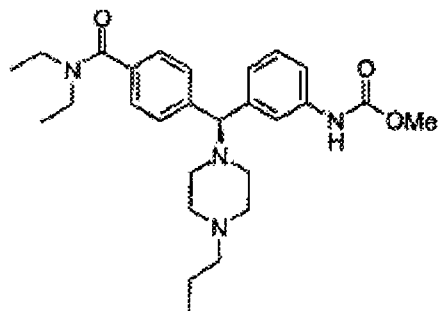
الحصول على ١٨٢ مجم، حصيله إنتاج ٧٨%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من

٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.86 (t, $J = 6.71\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J = 6.83\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.33-3.49 (br s, 6H), 3.50-3.62 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.86-5.06 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.74 (m, 3H). Found: C, 58.52; H, 7.72; N, 9.25. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.5\text{HCl} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$ has C, 58.56; H, 7.71; N, 9.42%. $[\alpha]_D^{16} = +13.5 \text{ deg [c 0.49, MeOH]}$.

١٠ المركب (٤): ميثيل ٣- [S] - {٤- [داي إيثيل أمينو] كربونيل] فينيل} - ٤- بروبيل بيرازين -

١- يل) ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٧ ملي مول) و ١- يودو بروبان (٥٩,٥

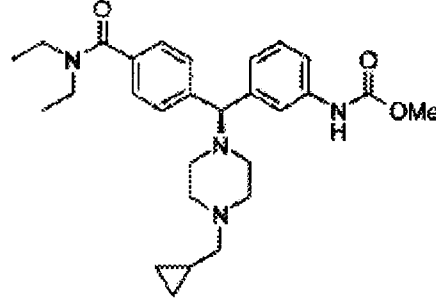
ميكرو لتر، ٠,٦١ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على

١٥ ١٨١ مجم، حصيله إنتاج ٨٢%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء

الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J = 7.42\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J = 7.42\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.06-3.13 (m, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.24-3.39 (br s, 2H), 3.39-3.50 (br s, 3H), 3.53-3.63 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.06-5.22 (br s, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.77 (m, 3H), 7.90 (s, 1H). $[\alpha]_D^{16} = +11.4 \text{ deg [c 0.52, MeOH]}$.

المركب (٥): ميثيل ٣- (S) - [٤- (سيكلو بروبييل ميثيل) بيرازين -١- يل] [٤- (داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل ميثيل فينيل كربامات؛

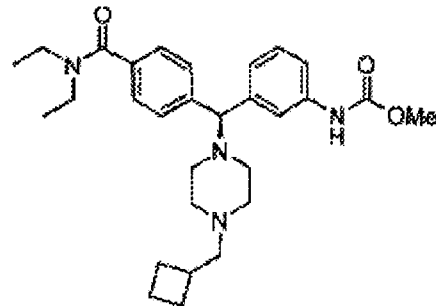


تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٧ ملي مول) وبرومو ميثيل سيكلو بروبان (٥٨,٦ ميكرو لتر، ٠,٦١ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١٤٤ مجم، حصيله إنتاج ٦٤%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من

٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (q, $J = 4.75\text{Hz}$, 2H), 0.49 (dtd, $J = 7.81$, 4.68, 1.37Hz, 2H), 0.79-0.92 (br s, 1H), 1.01-1.27 (br s, 6H), 2.26 (d, $J = 6.44\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.69 (br s, 8H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dt, $J = 7.42$, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.71\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H).
 $[\alpha]_D^{17} = +7.5 \text{ deg [c 0.54, MeOH]}$.

المركب (٦): ميثيل ٣- (S) - [٤- (سيكلو بيوتيل ميثيل) بيرازين -١- يل] [٤- (داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل ميثيل فينيل كربامات؛



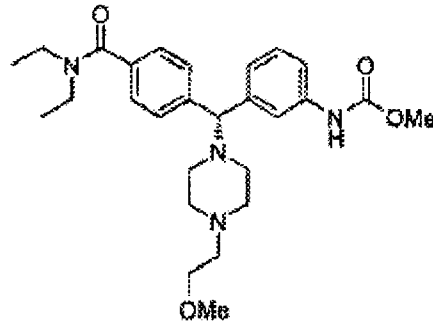
تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٦) (٢٠٠ مجم، ٠,٤٧ ملي مول) وبروميد ميثيل سيكلو بيوتيل (٦٨,٧ ميكرو لتر، ٠,٦١ ملي مول) وبتابع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١٠١ مجم، حصيله إنتاج ٤٤%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانومتر): أكبر من

٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

¹H NMR free base (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.30 (br s, 6H), 1.58-1.73 (m, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.22-2.59 (br s, 10H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (dt, J = 7.42, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.98Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.20Hz, 2H). [α]_D¹⁷ = +9.7 deg [c 0.49, MeOH].

١٠ المركب (٧): ميثيل ٣- (R) - ٤- [(داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل] - ٤- (٢- ميثوكسي

إيثيل) بيرازين - ١- يل] ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تقليب معلق من ميثيل كلوروفورم (٤٦ ميكرو لتر، ٠,٥٩ ملي مول) وزنك (مسحوق) (٥٠

مجم، ٠,٧٧ ملي مول) في تولوين لا مائي (٦ مل) لمدة ٣٠ دقيقة في جو من النيتروجين عند

١٥ درجة حرارة الغرفة، ثم تمت إضافة محلول من المركب ٤- (R) - ٣- (أمينو فينيل] - ٤- (٢-

ميثوكسي إيثيل) بيرازين - ١- يل] ميثيل] - N، N- داي إيثيل بنزاميد (٢٥٠ مجم، ٠,٥٩ ملي

مول) في تولوين لا مائي (٦ مل) قطرة قطرة. وسمح لخليط التفاعل بالتقليب لمدة ٤٠ دقيقة ثم تم

ترشيحه على حشوة سيلابيت. تم تركيز ناتج الترشيح تحت تأثير ضغط مخفض وتم استخلاص

المتبقي باستخدام جزء من أسيتات إيثيل. وتم تجفيف الطبقات العضوية المتحدة باستخدام كبريتات

صوديوم لا مائية وترشيحها وتركيزها تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية باستخدام كروماتوجراف عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٣% ميثانول و ٠,٥% هيدروكسيد أمونيوم في داي كلورو ميثان تم الحصول على مركب (٧) (١٠٠ مجم، حصيدلة إنتاج ٣٥%).

النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC الكيرالي - ٢١٥ نانو

٥ متر): أكبر من ٩٩%.

yield). Purity (HPLC-215nm): > 99%; Optical purity (Chiral HPLC-215nm): > 99%. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.83Hz, 3H), 3.10-3.20 (br s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.31 (m, 4H), 3.36-3.50 (br s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 4H), 4.50-4.59 (br s, 1H), 7.05-7.11 (br s, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.65 (br s, 1H). Found: C, 55.22; H, 7.07; N, 9.02. C₂₇H₃₈N₄O₄ x 2.8HCl x 0.2H₂O has C, 55.12; H, 7.06; N, 9.52%. $[\alpha]_D^{16} = -8.4 \text{ deg [c 0.52, MeOH]}$.

تم تحضير المركب ٤ - { (R) - (٣- أمينو فينيل) - ٤ - (٢- ميثوكسي إيثيل) ببرازين - ١ - يل} ميثيل -N، N- داي إيثيل بنزاميد كالتالي:

١٥ إلى محلول من N، N- داي إيثيل - ٤ - (R) - ٤ - (٢- ميثوكسي إيثيل) ببرازين - ١ - يل

[٣- نيترو فينيل] ميثيل بنزاميد (٠,٩ جم، ١,٩٨ ملي مول) في نظام مذيب (إيثانول/ تتر هيدرو فيوران/ ماء/ كلوريد أمونيوم ٤ / ٢ / ١ / ١) (٢,١ مل) عند درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة حديد (مسحوق) (١,١ جم، ١٩,٨ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند درجة ٩٠ م وتقليبه لمدة ٥ ساعات. وسمح بتبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم ترشيحه على حشوة سيليت. وتم تركيز ناتج الترشيح تحت تأثير ضغط مخفض وتم أخذ المتبقي في أسيتات إيثيل وغسله باستخدام جزء واحد من الماء. وتم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية وترشيحها وتركيزها تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية باستخدام كروماتوجراف عمود

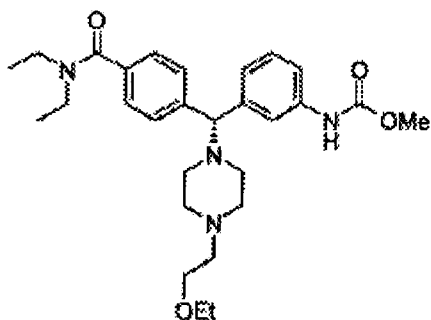
والتصفية التتابعية باستخدام ٢% ميثانول و ١% هيدروكسيد أمونيوم في داي كلورو ميثان تم الحصر على أنيلين (٦٢٠ مجم، حصيله الإنتاج ٧٤%).

تم تحضير N، N- داي إيثيل -٤- (R) - [٤- (٢- ميثوكسي إيثيل) بيرازين -١- يل] [٣- نيترو فينيل] ميثيل] بنزاميد كالتالي:-

٥ في قارورة ميكروويف سعة ٥ مل تمت إضافة المركب الوسيط (٤ ب) (١,٧ جم، ٤,٢٩ ملي مول) في DMF (٤ مل) وتبع ذلك إضافة كربونات بوتاسيوم (١,١٩ جم، ٨,٥٨ ملي مول) و ٢- برومو إيثيل ميثيل إيثر (٠,٥٣ مل، ٥,٥٨ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل إلى درجة ١٣٠ م لمدة ١٥ دقيقة ثم تم تركيزه تحت تأثير ضغط مخفض. وتمت إذابة المتبقي في داي كلورو ميثان وغسله باستخدام جزء من بيكربونات صوديوم مائية مشبعة ثم باستخدام جزء واحد ماء. وتم تجفيف الطور العضوي باستخدام كبريتات صوديوم لا مائية وترشيحها وتركيزها تحت تأثير ضغط مخفض. وبعد التنقية باستخدام كروماتوجراف عمود والتصفية التتابعية باستخدام ٤% ميثانول في داي كلورو ميثان تم الحصول على مركب أدخل عليه مجموعة ألكيل (٠,٩ جم، حصيله إنتاج ٤٦%).

المركب (٨): ميثيل ٣- (R) - [٤- (داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل] - [٤- (٢- إيثوكسي

١٥ إيثيل) بيرازين -١- يل] ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (٢٦٦ مجم، ٠,٦٣ ملي مول) و ٢- برومو إيثيل إيثيل إيثر (٩٢ ميكرو لتر، ٠,٨٢ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب

(١). تم الحصول على ٢٥٥ مجم (ملح HCl) + ٣٢ جم، حصيللة إنتاج ٨٢%. النقاء

(HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر):

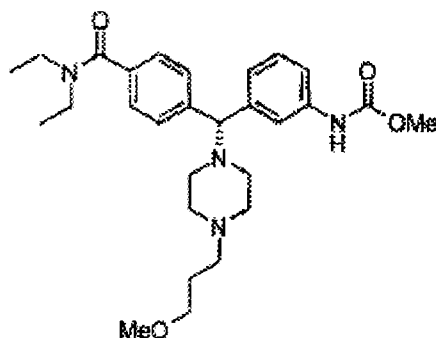
أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.00 (t, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.20 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.10-3.18 (br s, 3H), 3.19-3.24 (br s, 6H), 3.33-3.39 (br s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.75 (m, 4H), 5.01-5.22 (br s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.86-7.94 (br s, 1H). Found: C, 53.58; H, 7.36; N, 8.99. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4 \times 2.9\text{HCl} \times 1.4\text{H}_2\text{O}$ has C, 53.59; H, 7.34; N, 8.93%.

$[\alpha]_D^{16} = -7.2 \text{ deg [c 0.50, MeOH]}$.

١٠ المركب (٩): ميثيل ٣- (R) - {٤- [(داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل} - ٤- (٣- ميثوكسي

بروبيل) بيرازين - ١- يل [ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٤ ب) (١٤٠ مجم، ٠,٣٢ ملي مول) و١- برومو -٣-

ميثوكسي بروبان في الخطوة الأولى (٠,٨٥ جم، ٥,٥٨ ملي مول) وبتابع الطريقة التي تم

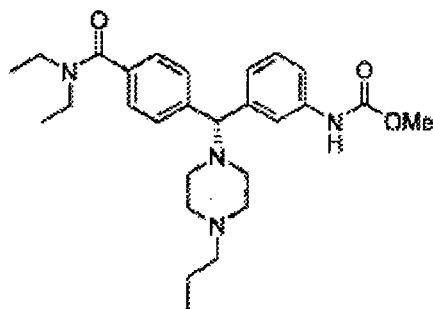
١٥ وصفها في المركب (٧). تم الحصول على ٢٤ مجم، حصيللة إنتاج ١٥%. النقاء (HPLC - ٢١٥

نانو متر): أكبر من ٩٢%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (br quint, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 0.99-1.46 (br s, 6H), 1.52-1.71 (br s, 2H), 1.76 (br quint, $J = 6.64\text{Hz}$, 1H), 2.22-2.66 (br s, 8H), 3.15-3.29 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.25\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.62 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 2H). $[\alpha]_D^{16} [\text{a}]_D^{16} = -12.1 \text{ deg [c 0.24, MeOH]}$

المركب (١٠): ميثيل ٣- [R] - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] } - ٤- بروبيل بـبرازين

- ١- يل [ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (١٥٠ مجم، ٠,٣٥ ملي مول) وبرومو بروبان (٤١,٧

٥ ميكرو لتر، ٠,٤٦ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على

١٣٨ مجم، حصيلة إنتاج ٨٤%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء

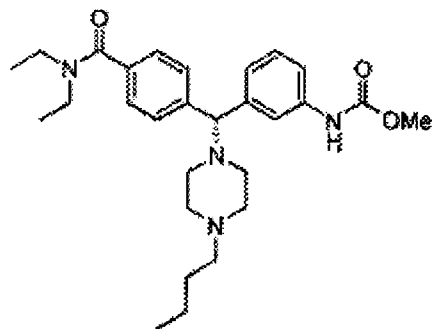
الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

¹H NMR free base (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.01-1.32 (br s, 6H),
1.49 (sext, J = 7.61Hz, 2H), 1.58-1.76 (br s, 1H), 2.30 (br t, J = 7.62Hz, 1H), 2.34-2.64
(br s, 8H), 3.15-3.35 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 6.62 (s, ١٠
1H), 7.11 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, J =
8.40Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.01Hz, 2H). Found: C, 54.18; H, 7.00; N,
8.81. C₂₇H₃₈N₄O₃ x 3.6HCl x 0.1H₂O has C, 54.08; H, 7.03; N, 9.34%.

[α]_D¹⁶ = -8.4 deg [c 0.50, MeOH].

١٥ المركب (١١): ميثيل ٣- [R] - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] } - ٤- بروبيل بـبرازين - ١- يل

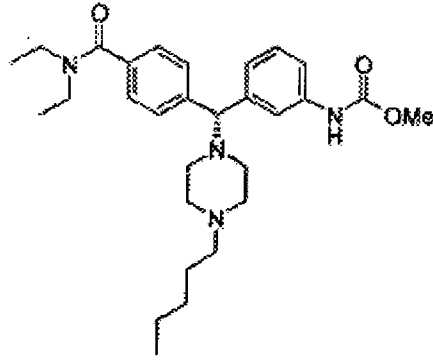
كربونيل [فينيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (٢٥٠ مجم، ٠,٥٩ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (٢). تم الحصول على ٢٢٦ مجم، حصيدا إنتاج ٨٠%. النقاء (HPLC) - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J = 6.93\text{Hz}$, 3H), 1.42 (sext., 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.09-3.31 (br s, 10H), 3.44-3.67 (br s, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H), 7.74-7.84 (m, 1H). Found: C, 55.20; H, 7.20; N, 8.62. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \times 3.5\text{HCl} \times 0.1\text{H}_2\text{O}$ has C, 54.96; H, 7.18; N, 9.16%. $[\alpha]_D^{16} = -9.7$ deg [c 0.48, MeOH].

المركب (١٢): ميثيل ٣- (R) - ٤- { (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] } - ٤- بنتيل بيرازين - ١- (يل ميثيل) فينيل كربامات؛



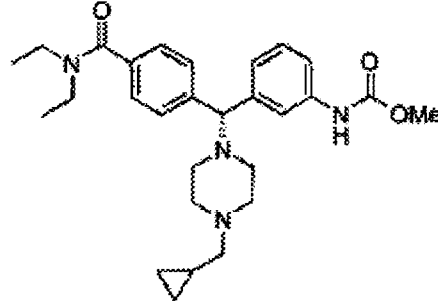
تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (٢٥٠ مجم، ٠,٥٩ ملي مول) و ١- إندوبنتان (٦٠ ميكرو لتر، ٠,٤٦ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١٢٨ مجم، حصيدا إنتاج ٧٣%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.85 (t, $J = 6.73\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J = 6.83\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 6H), 3.24-3.36 (br s, 1H), 3.38-3.51 (m, 6H), 3.53-3.62 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.00-5.18 (br s, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.76 (m, 3H). Found: C, 54.55; H,

7.20; N, 8.75. $C_{29}H_{42}N_4O_3 \times 3.9HCl \times 0.1H_2O$ has C, 54.54; H, 7.28; N, 8.77%.

$[\alpha]_D^{17} = -9.1 \text{ deg [c 0.47, MeOH]}$.

المركب (١٣): ميثيل ٣- (R) - [٤- (سيكلو بروبييل ميثيل) -بيرازين -١- يل] -٤- [داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل {ميثيل فينيل} كربونات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (١٥٠ مجم، ٠,٣٥ ملي مول) و برومو ميثيل سيكلو بروبان (٤٣,٧ ميكرو لتر، ٠,٤٦ ملي مول) وبتابع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١٣٤ مجم، حصيلة إنتاج ٧٩%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%،

النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

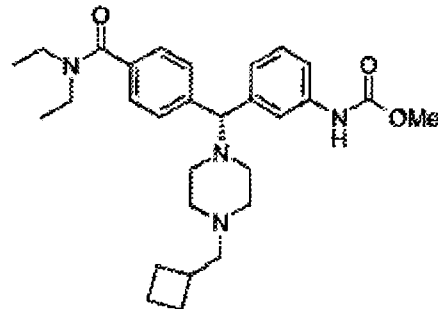
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.29-0.43 (m, 2H), 0.61-0.74 (m, 2H), 0.92-1.08 (br s, 4H), 1.08-1.20 (br s, 3H), 2.96-3.17 (m, 6H), 3.28-3.49 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.81 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 7.18-7.27 (br s, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.65-7.83 (br s, 3H).

Found: C, 53.56; H, 6.71; N, 8.59. $C_{28}H_{38}N_4O_3 \times 4.1HCl$ has C, 53.54; H, 6.76; N,

8.92%. $[\alpha]_D^{17} = -9.1 \text{ deg [c 0.47, MeOH]}$. $[\alpha]_D^{16} = -8.8 \text{ deg [c 0.49, MeOH]}$.

المركب (١٤): ميثيل ٣- (R) - [٤- (سيكلو بيوتيل ميثيل) بيرازين -١- يل] -٤- [داي إيثيل

أمينو) كربونيل] فينيل {ميثيل فينيل} كربونات؛

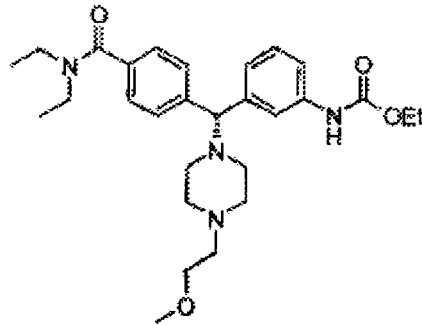


تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٧) (١٥٠ مجم، ٠,٣٥ ملي مول) وبروميد ميثيل سيكلو بيوتيل (٥١,٦ ميكرو لتر، ٠,٤٦ ملي مول) وباتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ١٧٤ مجم، حصيله إنتاج ١٠٠%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر

من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J = 6.45\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.87 (m, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10 (q, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 5H), 3.24-3.37 (br s, 2H), 3.39-3.56 (br s, 7H), 3.64 (s, 3H), 5.04-5.18 (br s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.77 (m, 3H).
Found: C, 57.27; H, 7.36; N, 9.11. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.8\text{HCl} \times 0.8\text{H}_2\text{O}$ has C, 57.18; H, 7.35; N, 9.20%. $[\alpha]_D^{17} = -9.1 \text{ deg [c 0.49, MeOH]}$.

المركب (١٥): إيثيل ٣- { (R) - ٤- [(داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل } - ٤ - ٢- ميثوكسي

إيثيل) ببرازين - ١ - يل [ميثيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (١٥٠ جم، ٠,٣٤ ملي مول) و٢- برومو إيثيل ميثيل

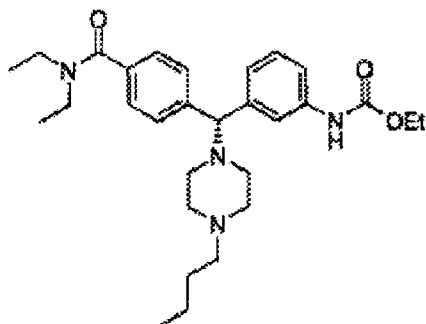
إيثر (٤٢ ميكرو لتر، ٤٤ ملي مول) وباتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم

الحصول على ١٢٥ مجم، حصيله إنتاج ٦٩%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من

٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J = 6.54\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.21 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 3.12-3.18 (br s, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 5.86, 3.51\text{Hz}$, 3H), 3.37-3.52 (br s, 6H), 3.64 (dd, $J = 5.37, 4.59\text{Hz}$, 4H), 4.09 (q, $J = 7.09\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.23 (br s, 3H), 7.31 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69 (s, 1 H). Found:

C, 57.93; H, 7.53; N, 9.03. $C_{28}H_{40}N_4O_4 \times 2.0HCl \times 0.7H_2O$ has C, 57.77; H, 7.51; N, 9.62%. $[\alpha]_D^{16} = -8.7 \text{ deg [c 0.51, MeOH]}$.

المركب (١٦): إيثيل ٣- (R) - (٤- بيوتيل بـبرازين -١- يل) -٤- [داي إيثيل أمينو] كربونيل [فينيل] فينيل كربامات؛

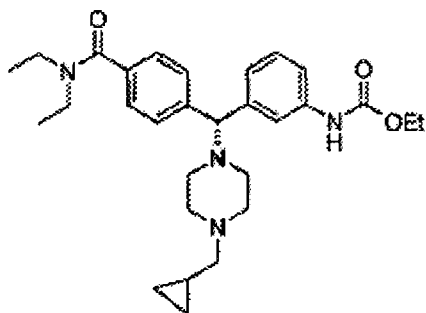


تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (١١٢ مجم، ٠.٢٦ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (٢). تم الحصول على ٩٠ مجم، حصيله إنتاج ٧٢%. النقاء (HPLC) -٢١

نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%.
 1H NMR free base (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 1.02-1.25 (br s, 6H), 1.25-1.36 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.55-1.72 (br s, 1H), 2.33 (t, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.61 (br s, 8H), 3.16-3.33 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.09\text{Hz}$, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.11 (dt, $J = 7.52, 1.32\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J = 7.71\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.27 (br s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H). $[\alpha]_D^{16} = -10.1 \text{ deg [c 0.52, MeOH]}$.

المركب (١٧): إيثيل ٣- (R) - (٤- سيكلو بروبيل ميثيل) بـبرازين -١- يل] -٤- [داي

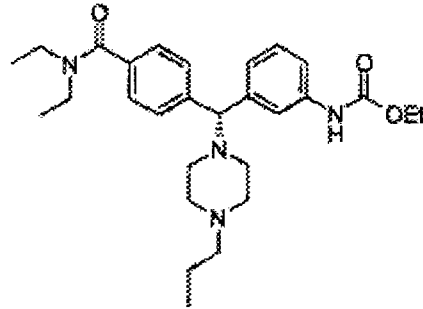
إيثيل أمينو] كربونيل [فينيل] فينيل كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (٥٠٠ جم، ١,١٤ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١٣). تم الحصول على ٤٥٣ مجم، حصيله إنتاج ٧٥%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.12-0.28 (m, 2H), 0.49-0.65 (m, 2H), 0.93-1.26 (m, 7H), 1.29 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 2.37-2.76 (m, 9H), 3.13-3.31 (br s, 2H), 3.42-3.58 (br s, 2H), 4.20 (q, $J = 7.16\text{Hz}$, 2H), 4.26 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H). Found: C, 56.87; H, 7.66; N, 8.95. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.2\text{HCl} \times 2.2\text{H}_2\text{O}$ has C, 56.87; H, 7.67; N, 9.15%. $[\alpha]_D^{25} = -9.6 \text{ deg}$ [c 0.48, MeOH].

المركب (١٨): إيثيل {٣- (R) - ٤} - [داي إيثيل أمينو] كربونيل [فينيل] - ٤ - بروبيل بربازين (١- يل) ميثيل [فينيل كربامات؛

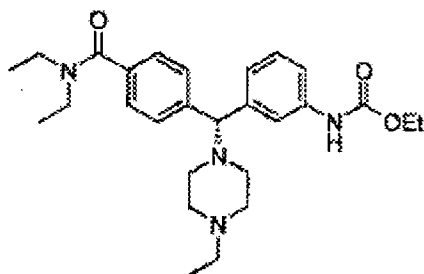


تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (٥٠٠ مجم، ١,١٤ ملي مول) و١- يودو بروبان (٤١,٧ ميكرو لتر، ٠,٤٦ ملي مول) واتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ٢٤٦ مجم (ملح HCl)، حصيله إنتاج ٤٥%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 0.99-1.26 (m, 6H), 1.29 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.58-2.85 (br s, 8H), 3.13-3.31 (br s, 2H), 3.38-3.58 (br s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.09\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.04 (dt, $J = 4.39, 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 5.27\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H). Found: C, 53.72; H, 7.15; N, 8.60.

$C_{28}H_{40}N_4O_3 \times 3.9HCl \times 0.2H_2O$ has C, 53.68; H, 7.13; N, 8.94%. $[\alpha]_D^{16} = -12.1 \text{ deg [c 0.51, MeOH]}$.

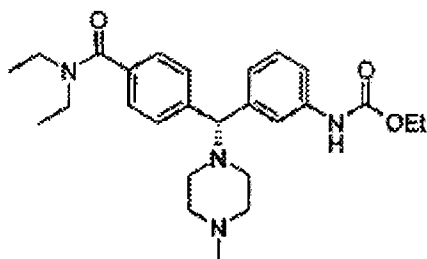
المركب (١٩): إيثيل -٣- (R) - ٤- [داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل] -٤- إيثيل بيرازين -
١- يل) ميثيل [فينيل] كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (٣٨٥ مجم، ٠,٨٨ ملي مول) و ١- برومو إيثان (٨٥ ميكرو لتر، ١,١٤ ملي مول) وباتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب (١). تم الحصول على ٣٣٩ مجم (ملح HCl)، حصيله إنتاج ٧٤%. النقاء (HPLC - ٢١٥ نانو متر): أكبر من ٩٩%،

النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥ نانومتر): أكبر من ٩٩%.
١٠. $^1H \text{ NMR (400 MHz, CD}_3\text{OD)}$ δ 1.01 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.32Hz, 3H), 3.06-3.29 (m, 7H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.48-3.72 (m, 4H), 4.09 (q, J = 7.09Hz, 2H), 5.15-5.34 (br s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.69-7.84 (m, 3 H). Found: C, 55.60; H, 7.07; N, 9.23. $C_{27}H_{38}N_4O_3 \times 3.2HCl$ has C, 55.60; H, 7.12; N, 9.61%. $[\alpha]_D^{16} = -9.0 \text{ deg [c 0.54, MeOH]}$.

المركب (٢٠): إيثيل -٣- (R) - ٤- [داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل] -٤- ميثيل بيرازين -
١- يل) ميثيل [فينيل] كربامات؛



تم تخليقه باستخدام المركب الوسيط (٨) (٥٠٠ مجم، ١,١٤ ملي مول) وفورمالدهيد (٣٥% في ماء، ٧٨٠ ميكرو لتر، ٠,٤٤ ملي مول) وباتباع الطريقة التي تم وصفها في المركب

(٢) مع التخلص من حمض الأستيك. تم الحصول على ٤٢٦ مجم (ملح HCl)، حصيداً إنتاج

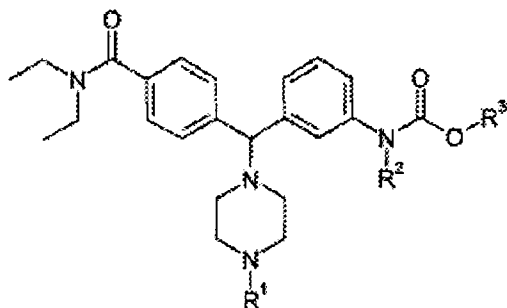
٨٣%. النقاء (HPLC - ٢١ نانومتر): أكبر من ٩٩%، النقاء الضوئي (HPLC كيرالي - ٢١٥

نانومتر): أكبر من ٩٩%.

$^1\text{H NMR}$ free base (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.25 (m, 6H), 1.29 (t, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H),
2.28 (s, 3H), 2.32-2.61 (br s, 8H), 3.14-3.33 (br s, 2H), 3.40-3.58 (br s, 2H), 4.20 (q, $J =$ °
7.23Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 7.71\text{Hz}$,
1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H).
 $[\alpha]_D^{16} = -8.7 \text{ deg [c 0.55, MeOH]}$.

عناصر الحماية

- ١ - مركب الصيغة (I) أو ملحه المقبول صيدلانياً أو مزدوجات تجاسم أو متشاكلات
٢ أو مخاليط منه:-



I

- ٤ حيث:-
- ٥ • R¹ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من R - NO₂ - OR - Cl - Br - I - F - CF₃ و C(=O)R و C(=O)OH و NH₂ - SH و NHR و NR₂ - و - SR و SO₃H و SO₂R و S(=O)R و CN و OH و C(=O)OR - و - C(=O)NR₂ و NRC(=O)R و NRC(=O)OR، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C₃₋₆ سيكلو ألكيل أو C₁₋₆ ألكيل؛
- ٦ • R² يتم اختيارها من H - C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من OR - Cl - Br - I - F - CF₃ و C(=O)R - و R و NH₂ - SH و NHR و NR₂ - و - SR و SO₃H و C(=O)OH و NH₂ - SH و NHR و NR₂ - و - SR و SO₃H و

١٧	SO ₂ R و S(=O)R - CN و - OH و - C(=O)OR و - C(=O)NR ₂ - و -
١٨	NRC(=O)R و NRC(=O) - OR، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو
١٩	C ₁₋₆ ألكيل، و
٢٠	R ³ يتم اختيارها من C ₁₋₆ ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات
٢١	C ₁₋₆ ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم
٢٢	اختيارها من OR - Cl و - Br و - I و - F و - CF ₃ و - C(=O)R و - C(=O) - و
٢٣	OH و NH ₂ و SH و - NHR و - NR ₂ و - SR و - SO ₃ H و - SO ₂ R - و -
٢٤	S(=O)R و CN و - OH و - C(=O)OR و - C(=O)NR ₂ و - NRC(=O)R - و -
٢٥	OR - NRC(=O)، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C ₁₋₆ ألكيل.

١	٢ - مركب الصيغة (I) حيث:
٢	• R ¹ تكون C ₁₋₆ ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل - ميثيل، حيث
٣	يكون بمجموعات C ₁₋₆ ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل - ميثيل
٤	المذكورة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من
٥	C ₁₋₆ ألكيل و C ₁₋₆ ألكيل أدخل عليه هالوجين و CF ₃ - و C ₁₋₆ ألكوكسي و كلورو
٦	وفلورو وبرومو؛
٧	• R ² يتم اختيارها من H- و C ₁₋₃ ألكيل؛ و
٨	• R ³ يتم اختيارها من C ₁₋₆ ألكيل و C ₃₋₆ سيكلو ألكيل.

- ١ ٣ - مركب طبقا لعنصر الحماية (٢)، حيث:-
- ٢ R^1 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل، حيث يكون بالمجموعات
- ٣ C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل - ميثيل المذكورة استبدال اختياري بمجموعة استبدال
- ٤ واحدة أو أكثر يتم اختيارها من ميثوكسي وإيثوكسي وأيزوبروبوكسي؛
- ٥ • R^2 يتم اختيارها من -H ؛ و
- ٦ • R^3 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل وبروبيل وأيزوبروبيل.

- ١ ٤ - مركب طبقا لعنصر الحماية (١)، حيث:-
- ٢ • R^1 يتم اختيارها من -n بروبييل وسيكلو بروبييل ميثيل و-n بنتيل و-٢-
- ٣ ميثوكسي إيثيل و-n بيوتيل و-٢- أيزوبروبوكسي إيثيل و-٢- إيثوكسي إيثيل
- ٤ و-٣- ميثوكسي بروبييل وسيكلو بيوتيل ميثيل وميثيل وإيثيل؛
- ٥ • R^2 يتم اختيارها من -H ؛ و
- ٦ • R^3 يتم اختيارها من ميثيل وإيثيل.

- ١ ٥ - مركب طبقا لعنصر الحماية (١)، حيث يتم اختيار ذلك المركب من:-
- ٢ مركب (١): ميثيل ٣- (S) - {٤-} [(داي إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل {٤-}
- ٣ (٢- ميثوكسي إيثيل) بـبرازين -١- يل [ميثيل] فينيل
- ٤ كربامات؛
- ٥ مركب (٢): ميثيل ٣- (S) - {٤-} بيوتيل بـبرازين -١- يل {٤-} [(داي
- ٦ إيثيل أمينو) كربونيل] فينيل {ميثيل} فينيل كربامات؛

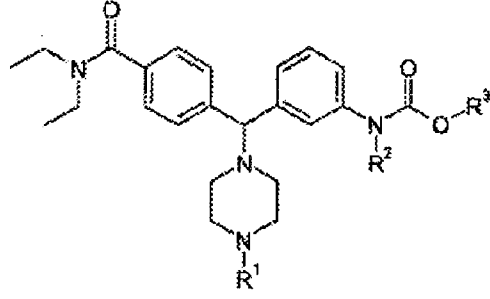
٧	مرکب (٣): میثیل ٣- [S] - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] } - ٤-
٨	بنیتیل بیرازین - ١- یل (میثیل [فینیل کربامات؛
٩	مرکب (٤): میثیل ٣- [S] - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] } - ٤-
١٠	بروییل بیرازین - ١- یل (میثیل [فینیل کربامات؛
١١	مرکب (٥): میثیل ٣- (S) - ٤- { (سیکلو بروییل میثیل) بیرازین - ١- یل [
١٢	٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] میثیل } فینیل
١٣	کربامات؛
١٤	مرکب (٦): میثیل ٣- (S) - ٤- { (سیکلو بیوتیل میثیل) بیرازین - ١- یل [
١٥	٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] میثیل } فینیل
١٦	کربامات؛
١٧	مرکب (٧): میثیل ٣- (R) - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] } - ٤-
١٨	(٢- میثوکسی ایتیل) بیرازین - ١- یل [میثیل] فینیل
١٩	کربامات؛
٢٠	مرکب (٨): میثیل ٣- (R) - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] } - ٤-
٢١	(٢- ایتوکسی ایتیل) بیرازین - ١- یل [میثیل] فینیل
٢٢	کربامات؛
٢٣	مرکب (٩): میثیل ٣- (R) - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] } - ٤-
٢٤	(٣- میثوکسی بروییل) بیرازین - ١- یل [میثیل] فینیل
٢٥	کربامات؛
٢٦	مرکب (١٠): میثیل ٣- (R) - ٤- { [دای ایتیل آمینو] کربونیل [فینیل] }

۴- بروبیل بیرازین -۱- یل) میثیل] فینیل کربامات؛	۲۷
مرکب (۱۱): میثیل ۳- (R) - ۴- بیوتیل بیرازین -۱- یل) ۴- [دای	۲۸
ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { میثیل) فینیل کربامات؛	۲۹
مرکب (۱۲): میثیل ۳- (R) - ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل {	۳۰
۴- بنتیل بیرازین -۱- یل) میثیل] فینیل کربامات؛	۳۱
مرکب (۱۳): میثیل ۳- (R) - ۴- (سیکلو بروبیل میثیل) بـبرازین -۱-	۳۲
یل] ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { میثیل) فینیل	۳۳
کربامات؛	۳۴
مرکب (۱۴): میثیل ۳- (R) - ۴- (سیکلو بیوتیل میثیل) بـبرازین -۱-	۳۵
یل] ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { میثیل) فینیل	۳۶
کربامات؛	۳۷
مرکب (۱۵): ایثیل ۳- (R) - ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { ۴-	۳۸
(۲- میثوکسی ایثیل) بـبرازین -۱- یل] میثیل { فینیل	۳۹
کربامات؛	۴۰
مرکب (۱۶): ایثیل ۳- (R) - ۴- بیوتیل بیرازین -۱- یل) ۴- [دای	۴۱
ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { میثیل) فینیل کربامات؛	۴۲
مرکب (۱۷): ایثیل ۳- (R) - ۴- (سیکلو بروبیل میثیل) بـبرازین -۱-	۴۳
یل] ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل { میثیل) فینیل	۴۴
کربامات؛	۴۵
مرکب (۱۸): ایثیل ۳- (R) - ۴- [دای ایثیل آمینو) کربونیل] فینیل {	۴۶

- ٤٧ (٤- بروبييل بيرازين -١- يل) ميثيل [فينيل كربامات؛
- ٤٨ مركب (١٩): إيثيل {٣- (R) - ٤} - (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل]
- ٤٩ (٤- إيثيل بيرازين -١- يل) ميثيل [فينيل] كربامات؛
- ٥٠ مركب (٢٠): إيثيل {٣- (R) - ٤} - (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل]
- ٥١ (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) ميثيل [فينيل] كربامات؛
- ١ ٦ - مركب طبقا لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٥) للاستخدام كدواء.
- ١ ٧ - استخدام مركب طبقا لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٥) في تصنيع دواء
- ٢ لعلاج الألم أو القلق أو الاضطرابات المعوية المعوية الوظيفية.
- ١ ٨ - تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب طبقا لأي من عناصر الحماية من (١) إلى
- ٢ (٥) ومادة حاملة مقبولة صيدلانيا.
- ١ ١ - طريقة لعلاج الألم في الكائنات ذات الدم الحار تشتمل على خطوة إعطاء ذلك
- ٢ الكائن الحي المذكور الذي في حاجة لذلك العلاج كمية فعالة علاجيا من
- ٣ مركب طبقا لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٥).
- ١ ٩ - طريقة لعلاج الاضطرابات المعوية المعوية الوظيفية في الكائنات ذات الدم الحار
- ٢ تشتمل على خطوة إعطاء ذلك الكائن الحي المذكور الذي في حاجة لذلك العلاج كمية

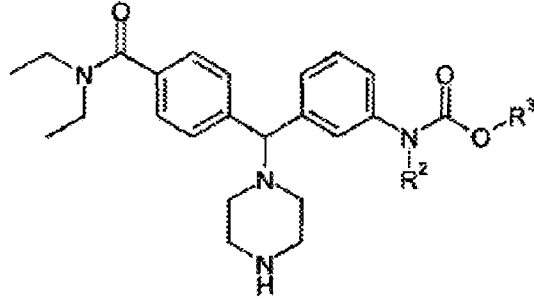
٣ فعالة علاجيا من مركب طبقا لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٥).

١ - ١٠ - عملية لتحضير مركب له الصيغة (I)، تشمل على:



I

٣ تفاعل مركب له الصيغة II مع R¹ - X:



II

٥ حيث X هي هالوجين،

٦ • R¹ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو

٧ ألكيل - C₁₋₄ ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆

٨ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل استبدال اختياري بمجموعة

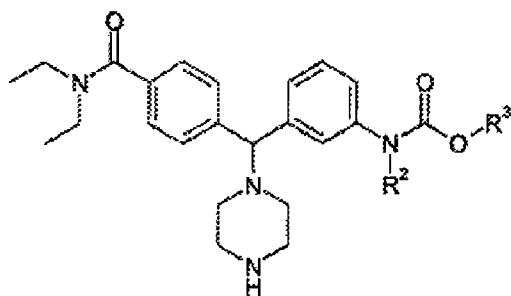
٩ واحدة أو أكثر يتم اختيارها من R - و NO₂ - و OR - و Cl - و Br - و I - و F -

١٠ و CF₃ - و C(=O)R - و C(=O)OH - و NH₂ - و SH - و NHR - و NR₂ - و -

١١ SR و SO₃H - و SO₂R - و S(=O)R - و CN - و OH - و C(=O)OR - و -

١٢ C(=O)NR₂ و NRC(=O)R - و OR - و NRC(=O) -، حيث R كل على حدة هي

٣ تفاعل مركب له الصيغة II مع $R^4 - CHO$:



II

٥ حيث R^4 يتم اختيارها من H - و C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون

٦ بالمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة

٧ أو أكثر يتم اختيارها من R - و NO_2 - و OR - و Cl - و Br - و I - و F - و CF_3 -

٨ و $C(=O)R$ - و $C(=O)OH$ - و NH_2 - و SH - و NHR - و NR_2 - و SR - و -

٩ و SO_3H و SO_2R - و $S(=O)R$ - و CN - و OH - و $C(=O)OR$ - و $C(=O)NR_2$ -

١٠ و $NRC(=O)R$ - و $NRC(=O)OR$ -، حيث R كل على حدة هي هيدروجين

١١ أو C_{1-6} ألكيل؛

١٢ • R^2 يتم اختيارها من H - و C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون

١٣ بالمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة

١٤ أو أكثر يتم اختيارها من OR - و Cl - و Br - و I - و F - و CF_3 - و $C(=O)$ -

١٥ و $C(=O)OH$ - و NH_2 - و SH - و NHR - و NR_2 - و SR - و SO_3H - و -

١٦ و SO_2R و $S(=O)R$ - و CN - و OH - و $C(=O)OR$ - و $C(=O)NR_2$ - و -

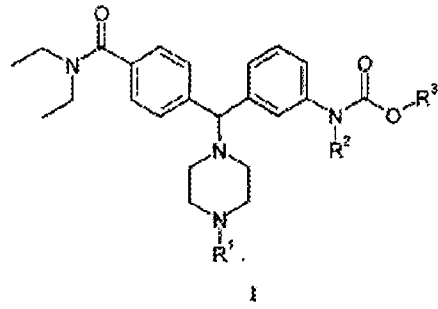
١٧ و $NRC(=O)R$ و $NRC(=O)OR$ -، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو

١٨ C_{1-6} ألكيل؛ و

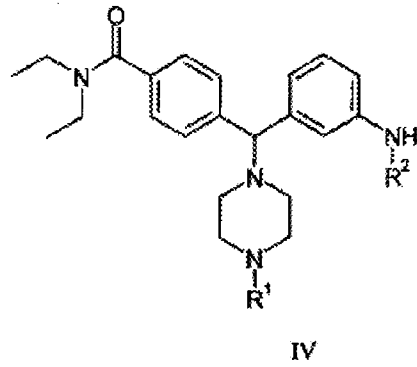
١٩ • R^3 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات

- ٢٠ C₁₋₆ ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم
- ٢١ اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₁₋₆ ألكيل أدخل عليه هالوجين و CF₃ - و C₁₋₆
- ٢٢ ألكوكسي و كلورو و فلورو و برومو.

١ ١٢ - عملية لتحضير مركب له الصيغة (I)، تشتمل على:-



٣ تفاعل مركب له الصيغة IV مع X - C(=O) - O - R³:



٥ حيث X هي هالوجين؛

- ٦ • R¹ يتم اختيارها من C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو
- ٧ ألكيل - C₁₋₄ ألكيل، حيث يكون بالمجموعات C₁₋₆ ألكيل و C₂₋₆ ألكنيل و C₃₋₆
- ٨ سيكلو ألكيل و C₃₋₆ سيكلو ألكيل - C₁₋₄ ألكيل استبدال اختياري بمجموعة
- ٩ واحدة أو أكثر يتم اختيارها من R - و NO₂ - و OR - و Cl - و Br - و I - و F -
- ١٠ و CF₃ - و C(=O)R - و C(=O)OH - و NH₂ - و SH - و NHR - و NR₂ - و - و
- ١١ SR و SO₃H - و SO₂R - و S(=O)R - و CN - و OH - و C(=O)OR - و - و

- ١٢ $C(=O)NR_2$ و $NRC(=O)R$ - OR - $NRC(=O)-$ ، حيث R كل على حدة هي
- ١٣ هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل؛
- ١٤ • R^2 يتم اختيارها من H - C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون
- ١٥ بالمجموعات C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة
- ١٦ أو أكثر يتم اختيارها من OR - Cl - Br - I - F و CF_3 - و $C(=O)$ -
- ١٧ R و $OH(=O)C$ - NH_2 - SH و NHR - و NR_2 - و SR و SO_3H - و -
- ١٨ SO_2R و $S(=O)R$ - و CN - و OH - و $C(=O)OR$ - و $C(=O)NR_2$ - و -
- ١٩ $NRC(=O)R$ و $NRC(=O)-$ ، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو
- ٢٠ C_{1-6} ألكيل، و
- ٢١ • R^3 يتم اختيارها من C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل، حيث يكون بالمجموعات
- ٢٢ C_{1-6} ألكيل و C_{3-6} سيكلو ألكيل استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم
- ٢٣ اختيارها من OR - Cl - Br - I - F و CF_3 - و $R(=O)C$ - و C -
- ٢٤ $OH(=O)$ و NH_2 - SH و NHR - و NR_2 - و SR و SO_3H - و SO_2R - و -
- ٢٥ $S(=O)R$ و CN - و OH - و $C(=O)OR$ - و $C(=O)NR_2$ - و $NRC(=O)R$ - و -
- ٢٦ OR - $NRC(=O)$ ، حيث R كل على حدة هي هيدروجين أو C_{1-6} ألكيل.

- ١ ١٣ - مركب يتم اختياره من:
- ٢ • إيثيل ٣- [R] - {٤-} (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] {ببرازين -١-}
- ٣ (يل) ميثيل [فينيل كربامات؛
- ٤ • أيزو بيوتيل ٣- [R] - {٤-} (داي إيثيل أمينو) كربونيل [فينيل] {ببرازين -
- ٥ -١ يل ميثيل [فينيل كربامات؛
- ٦ ومتشاكلاتها وأملاحها المقبولة صيدلانيا وكذلك مخاليطها.