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

[11] **رقم البراءة:** ١٧٥٩
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٢٨/٠٣/٠٦ هـ
**الموافـــق:** ٢٠٠٧/٠٣/٢٥ م

# [12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** نيقول كورين ريني فان ســتراتين ان. سي.آر. ، رودلف جيسبيرتوس فان ســوميرين آر.، جورجن شولز جيه.

[73] **مالك البراءة :** ان.في. اورجانون
**عنوانه:** كلوسترسترات ٦، ان ال ٥٣٤٩ ايه بي او اس اس، هولندا

[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٠٢٢٣٠٢٦٠

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٣/٠٦/١٧ هـ
**الموافق :** ٢٠٠٢/٠٨/٢٦ م

[51] **التصنيف الدولي**^٨^:
**Int. Cl.**[8]:A61K 31/47, C07D 215/38

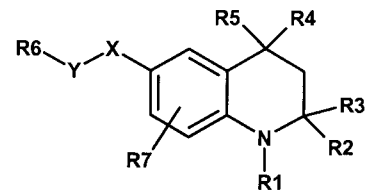
[56] **المراجع:**

| | | |
|---|---|---|
| طلب دولـــي | ٠٠٠٨٠١٥ | ٢٠٠٠/٠٢/١٧ م |
| براءة أمريكية | ٦٢٠٠٩٦٣ | ٢٠٠١/٠٣/١٣ م |

**اسم الفاحص:** ابراهيم بن محارب المطيري

[54] **اسم الاختـــراع:** مــشتقات تتـــرا هيـــدرو كينـــولين tetrahydroquinoline

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات تتراهيدروكينولين tetrahydroquinoline لها الصيغة العامة I التالية :




او ملح منها مقبول صيدلانيا ، حيث R1 تكون عبارة عن (1-6C)alkylcarbonyl او (1-6C)alkylsulfonyl ، $R^2$ و $R^3$ يكونا عبارة عن H او (1-4C)alkyl، $R^4$ تكون عبارة عن phenyl، $R^5$ تكون عبارة عن الكيل من (1-4C)alkyl ، Y—X تكون عبارة عن --(CO)—O, $(SO)_2$—O او NHC(O)—O او NHC(S)—O او OC(O)—O او رابطة O– او C(O)--NH او $S(O)_2$- او –NH او NHC(O)—NH او NHC(S)—NH او OC(O)—NH او رابطة NH– او --NH C(O) او O--C(O) او $NH--S(O)_2$ او --O $S(O)_2$ او Y—X تكون عبارة عن رابطة، $R^6$ عبارة عن H او trifluormethyl او (1-6C)alkyl او 1- او 2-adamantyl(1-4C)alkyl او (2-6C)alkenyl او (3-9C)heteroaryl او (3-6C)cycloalkyl او (2-6C) heterocycloalkyl(1-4C)alkylthio(1- او (1-4C)alkylthio او (6-10C)aryl(1-4C)alkyl او (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl او (3-6C) cycloalkyl(1-4C)alkyl او (2-6C) heterocycloalkyl (1-4C) alkyl ، $R^8$، $R^9$- , $R^8$ او aminocarbonyl(1-4C)alkyl او $R^9$- $R^8$-oxycarbonyl (1- او amino(1-4C)alkyl او $R^8$- $R^8$-oxy(1-4C)alkyl او 4C)alkyl carbonyl(1-4C)alkyl او (6-10C)aryl، $R^7$ تكون عبارة عن H او (1-4C) alkyl او (1- او (1-4C)alkoxy او halogen او trifluoromethyl او cyano او nitro hydroxyl، و $R^8$ و/او $R^9$ تكون عبارة عن هيدروجين او (1-4C)alkyl او (2-4C) alkenyl او (2-4C) alkynyl او (6-10C) aryl او (3-9C) heteroaryl او (6- او 10C) aryl(1-4C)alkyl او (3-9C) heteroaryl(1-4C)alkyl او (3-6C) cycloalkyl(1-4C)alkyl او (2-6C) heterocycloalkyl(1-4C)alkyl او (1-4C) (di)alkylamino(1-4C)alkyl او (1-4C) alkoxy(1-4C)alkyl او (1-4C)alkylthio(1- او 4C)alkyl (1-4C)alkylcarbonylamino او (1-4C) alkoxycarbonyl(1- او (1-4C)alkyl او 4C)alkyl (1-4C)alkoxycarbonylamino او (3-6C) cycloalkyl او (1-4C)alkyl او

(2-6C)heterocycloylkyl او يمكن ان يتم توصيل $R^8$ و $R^9$ في حلقة ألكيل alkyl غير متجانسة من $C_{2-6}$ . ايضا يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تتضمن المشتقات المذكورة واستخدام هذه المشتقات للتحكم في الخصوبة .

٩ عناصر حماية

# مشتقات تترا هيدرو كينولين

## الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الإختراع بمركب لـــه فاعلية معدلة لهرمون FSH ، ويتعلق بالتحديد بمـــشتقات تتـــرا هيدروكينولين وبتركيبة صيدلانية تحتوى عليها ، وإستخدام المركب المذكور أيضاً فى العـــلاج الطبى .

تؤدى مُوَجِّهاتُ القُندْ وظائف هامة فى مجموعة مختلفة من الوظائف الجسمية التى تشتمل على الايض وتنظيم درجة الحرارة وعملية التناسل . وتعمل مُوَجِّهاتُ القُندْ على أنواع معينة مـــن الخلايا القندية لبدء التخليق المبيضى والخصوى وتكوين الاستيرويد .ويلعب هرمـــون حـــث الجريبات (FSH) كموجه قندى على سبيل المثال دوراً محورياً فى الحث على نمو ونضج الجريب حيث يحث هرمون انبثاق البييضة من جريبات جراف (LH) على التبويض .

(Sharp , R.M. Clin Endocrinol . 33 ; 787 – 807 , 1990 ; Dorrington and Armstrong , Recent Prog. Horm. Res. 35 : 301 – 342 , 1979 )

وفى الوقت الحاضر ، يتم إكلينيكياً إستخدام هرمون حث الجريبات (FSH) بـــالائتلاف مـــع هرمون انبثاق البييضة من جريبات جراف (LH) فى الحث المبيضى ، أى لزيادة الحث المبيضى على الخصوبة فى المعمل (IVF) والحث على التبويض فى النساء العقيمات عديمة الإباضة

(Insler , V. Int . J . Fertility 33 : 85 – 97 , 1988 , Navot and Rosenwaks , J . Vitro Fert. Embryo Transfer 5 : 3 – 13 , 1988 )

ولقصور القندية لدى الذكور وعقم الذكور أيضاً .

ويتم إطلاق هرمون حث الجريبات (FSH) المُوَجِّه للقُندْ من الغدة النخامية الأمامية تحت تأثير الأوسترونات وهرمون تحرير موجه القند ومن المشيمة أثناء الحمل . ويعمل هرمـــون حـــث الجريبات (FSH) فى الأنثى على نمو الجريبات المعززة للمبايض ويعتبر بمثابة الهرمون الرئيـــسى المنظم لإفراز الأسترونـــات . ويعتبر هرمون حث الجريبات (FSH) فى الذكور مسئولاً عـــن استقامة القنوات الناقلة للمنى ويعمل على خلايا سرتولى لدعم تكـــوين الأمـــشاج . ويـــتم

إكلينيكياً إستخدام هرمون حث الجريبات (FSH) المنقى فى علاج العقم لدى النساء وفى بعض أنواع القصور فى تكوين الحيوانات المنوية لدى الذكور . ويمكن عزل موجهات القند المخصصة لأغراض علاجية من مصادر البول البشرى وتكون ذات نقاء منخفض .

(Morse et al, Amer . J . Reproduct . Immunol . and Microbiology 17 : 143 , 1988 ) .

ويمكن على نحو بديل تحضيرها كموجهات قند مأشوبة . ويتوافر هرمون حث الجريبات (FSH) البشرى المأشوب تجاريا ويتم إستخدامه فى تناسل يحتاج إلى المساعدة

(Olijve et al. Mol . Hum . Reprod . 2 : 371 , 1996 ; Devroey et al. Lancet 33 : 1170 , 1992)

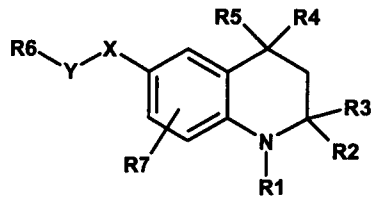
وتحدث تأثيرات هرمون حث الجريبات (FSH) عبر مستقبل غشاء بلازما معين ، يكون عبارة عن عضو فى الفصيلة الكبيرة للمستقبلات المقترنة بالبروتين — G . وتتكون هذه المستقبلات من بولى ببتيد أحادى بسبعة مجالات عبر الأغشية ، وتكون قابلة للتفاعل مع بروتينات — G ، مما يؤدى إلى تنشيط انزيم سيكلاز الأدينيلات .

ويكون مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) عبارة عن هدف محدد جداً فى عملية نمو الجريب المبيضى ويتم ظهوره فى المبيض على وجه الحصر . ويؤدى حجز هذا المستقبل أو تثبيط إرسال الإرشارات التى يتم عادة حدوثها بعد تنشيط مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) ، إلى إعاقة نمو الجريب وبالتالى إعاقة التبويض و الخصوبة . ويمكن بالتالى لمضادات هرمون حث الجريبات (FSH) ذات الوزن الجزيئى المنخفض أن تشكل أساس لموانع حمل جديدة . ويمكن لمضادات هرمون حث الجريبات (FSH) أن تتسبب فى تقليل نمو الجريب (عدم التبويض) مع ترك إنتاج كافى جداً من مجموعة هرمونات الاستروجين لتجنب التأثيرات المضادة على كتلة العظم على سبيل المثال .

ويصف الإختراع الحالى تحضير لنظائر هرمونية بوزن جزيئى منخفض لها فاعلية معدلة بشكل إنتقائى على مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) . ويمكن إستخدام مركبات الإختراع إما كعوامل مساعدة (جزئية) أو كمضادات (جزئية) لمستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) .

## وصف عام للاختراع

وبالتالى ، فقد أكتشف حالياً أن للطائفة التالية لمركبات التتراهيدروكينولين من الصيغة I أو لأملاحها المقبولة صيدلانياً فاعلية معدلة لهرمون حث الجريبات (FSH) :




صيغة I

٥ حيث :

$R^1$ تكون عبارة عن فورميل أو الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٦ ذرات كربون ) ، أو الكيل سلفونيل ( من ١ إلى ٦ ذرات كربون ) ،

$R^2$ ، $R^3$ يكونا عبارة عن H أو الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) ،

$R^4$ تكون عبارة عن فينيل به إستبدال إختيارى بواحد أو أكثر من مجموعات الاستبدال التى يتم إختيارها من مجموعة الهيدروكسى أو الأمينو أو الهالوجين أو النترو أو الترای فلوروميثيل أو السيانو أو الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكنيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكينيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو ( داى ) الكيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) . ويكون وضع الاستبدال المفضل هو الوضع بارا .

$R^5$ تكون عبارة عن الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) ،

Y-X تكون عبارة عن $S(O)_2$-O أو C(O)-$O_1$ أو NHC(O)-O أو NHC-(S)-O أو OC(O)-O أو رابطة — O أو C(O)-NH أو $S(O)_2$-NH أو NHC(O)-NH أو NHC(S)-NH أو OC(O)-NH أو رابطة–NH أو NH-C(O) أو O-C (O) أو NH-$S(O)_2$ أو O-S $(O)_2$ و Y-X تكون عبارة عن رابطة ،

R6 تكون عبارة عن H أو تراى فلوروميثيل أو الكيل (من ١ إلى ٦ ذرات كربون) أو ١- أو ٢- أدامنتيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو الكنيل (من٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكينيل (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ،

$R^8$ ، $R^9$ – يكونا عبارة عن أمينو كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو

$R^8$ ، $R^9$ – يكونا عبارة عن أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل و $R^8$ – تكون عبارة عن أوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ – تكون عبارة عن أوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ – تكون عبارة عن أوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ – تكون عبارة عن كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ،

وإذا كانت $R^6$ عبارة عن H ، فيجب ملاحظة أن X-Y يمكن أن لا تكون رابطة ،

وإذا كانت $R^6$ عبارة عن فينيل ، فإنه يمكن للفينيل بالإضافة إلى مجموعات الاستبدال لمجموعات الأريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) مثلما تمت الإشارة فى التعريفات أن يكون به إستبدال إختيارى بأريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل أوكسى (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل أوكسى غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكيل كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكيل كربونيل

أوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى كربونيل أوكسى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ) أو الكوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل كربونيل أوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل كربونيل أوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو أريل كربونيل أوكسى (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) أو أريل متجانس كربونيل أوكسى (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ) أو الكيل سلفونيل أوكسى (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس سلفونيل أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل سلفونيل أوكسى (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس سلفونيل أوكسى (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو ( داى ) الكيل كربوميل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو ( داى ) أريل كربامويل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى غير متجانس كربامويل ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) أو ( داى ) أريل أمينو ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) .

$R^7$ تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو هالوجين أو ترای فلورو ميثيل أو سيانو أو نترو أو هيدروكسيل ،

$R^8$ و/أو $R^9$ تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكنيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكينيل ( من ٢ إلى ٤ذرات كربون ) أو أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو (داى) الكيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون)

أو الكيل كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو يمكن أن يتم توصيل R8 و R9 فى حلقة الكيل غير متجانسة (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) .

وتعدل المركبات وفقاً للإختراع الحالى من وظيفة مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) ويمكن إستخدامها فى نفس الأغراض الإكلينيكية كهرمون أصلى يعمل على حث الجريبات إذا ما تصرفت كعوامل مساعدة ، مع ميزة أنها تظهر خواص ثبات متغيرة ويمكن اعطائها بطريقة مختلفة . وإذا أعاقت مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) فإنه يمكن إستخدامها فى هذه الحالة كعامل مانع للحمل على سبيل المثال .

وبالتالى ، يمكن إستخدام معدلات الإختراع الحالى لمستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) فى علاج العقم وفى منع الحمل وفى علاج أمراض متصلة بالهرمون مثل سرطان الثدى وسرطان البروستاتا وداء البطانة الرحمية (نمو أنسجة شبيهة ببطانة الرحم فى أماكن شاذة بالحوض) . ويتم بشكل مفضل إستخدام مركبات الإختراع الحالى فى إبطال فاعلية مستقبل هرمون حث الجريبات (FSH) .

ويعنى تعبير الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) كما هو مستخدم فى التعريف بمجموعة الكيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ١ إلى ٦ ذرات كربون مثل ميثيل و اثيل وبروبيل وايزوبروبيل وبيوتيل و بيوتيل ثنائى وبيوتيل ثلاثى .

ويعنى تعبير الكيل ( من ١ إلى ٦ ذرات كربون ) كما هو مستخدم فى التعريف بمجموعة الكيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ١ إلى ٦ ذرات كربون مثل ميثيل وايثيل وبروبيل وايزو بروبيل وبيوتيل وبيوتيل ثنائى وبيوتيل ثلاثى وهكسيل . ويتم تفضيل مجموعات الألكيل ( من ١ إلى ٥ ذرات كربون ) ويعتبر الألكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) هو الاكثر تفضيلاً .

ويعنى تعبير ١- أو ٢- أدامنتيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل مجموعة أدامنتيل متصلة عند الموضع ١ أو ٢ بمجموعة الكيل تحتوى على من ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكنيل ( من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ) مجموعة الكنيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ، مثل اثنيل و ٢- بيوتينيل .

ويعنى تعبير الكنيل ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) مجموعة الكنيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ، مثل اثنيل و ٢- بيوتينيل و n — بنتنيل .

ويعنى تعبير الكينيل ( من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ) مجموعة الكينيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ، مثل ايثينيل وبروبينيل .

ويعنى تعبير الكينيل ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) مجموعة الكينيل متفرعة أو غير متفرعة تحتوى على من ٢ إلى ٦٤ ذرات كربون ، مثل ايثينيل وبروبينيل و n- بنتينيل .

ويعنى تعبير الكيل حلقى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ) مجموعة الكيل حلقى تحتوى على من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ، مثل بروبيل حلقى وبيوتيل حلقى وبنتيل حلقى وهكسيل حلقى .

ويعنى تعبير الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) مجموعة الكيل حلقى غير متجانسة تحتوى على من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ، وبشكل مفضل من ٣ إلى ٥ ذرات كربون وتشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل يتم إنتقائها من N و O و/أو S ، والتى يمكن توصيلها عن طريق ذرة غير متجانسة إن أمكن ، أو ذرة كربون . وتكون الذرات الغير متجانسة المفضلة عبارة عن N أو O . وتكون الذرات الأكثر تفضيلاً عبارة عن بيريدين ومورفولين وبيروليدين .

ويعنى تعبير الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكوكسى تحتوى على من ١ إلى ٤ ذرات كربون ، ويكون لجزء الألكيل نفس المعنى الذى سبق تحديده . ويتم تفضيل مجموعات الكوكسى (من ١ إلى ٢ ذرة كربون ) .

ويعنى تعبير أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) مجموعة هيدروكربونات عطرية تحتوى على من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ، مثل فينيل أو نفثيل أو تتراهيدرو نفثيل أو اندينيل ، والتى يمكن أن يكون بها إستبدال إختيارى بواحدة أو أكثر من مجموعات الإستبدال التى يتم إختيارها من هيدروكسى أو أمينو أو هالوجين أو نترو أو ترای فلورو ميثيل أو سيانو أو الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكنيل ( من ٢ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكينيل ( من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو (داى) الكيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) ، ويكون لأجزاء الألكيل نفس المعنى الذى سبق تحديده . وتكون مجموعة الهيدروكربونات العطرية المفضلة عبارة عن فينيل .

ويعنى تعبير أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ) مجموعة عطرية بها إستبدال أو ليس بها إستبدال تحتوى على من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ، وتشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل من N أو O و/أو S ، مثل إميدازوليل أو ثيا داى ازوليل أو بيريديل أو (بتر) ثينيل أو ( بترو) فيوريل أو كوينوليل أو تتراهيدرو كوينوليل أو كوينكساليل أو اندوليل . ويمكن أن يتم إختيار مجموعات الاستبدال لمجموعة الأريل غير المتجانس من مجموعات الإستبدال المدرجة لمجموعة الأريل . ويمكن توصيل مجموعة الأريل غير المتجانس عن طريق ذرة كربون أو ذرة غير متجانسة إن أمكن . وتكون مجموعات الأريل غير المتجانسة عبارة عن ثينيل وفيوريل وبيريديل .

ويعنى تعبير أريل أوكسى ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) مجموعة أريل تحتوى على من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون مثلما سبق تحديدها ، ويتم إتصالها بذرة أكسجين . وتكون مجموعات الأريل غير المتجانس أوكسى (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) مماثلة لمجموعة الأريل أوكسى (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) وتشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل يتم اختيارها من N أو O أو S .

ويعنى تعبير الكوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) مجموعة الكوكسى كربونيل الكيل ، حيث تحتوى مجموعة الألكوكسى على من ١

إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده وتحتوى مجموعة الألكيل على من ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكوكسى الكيل ، حيث تحتوى مجموعة الألكوكسى على من ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده وتحتوى مجموعة الألكيل على من ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكيل حلقى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل حلقى من ٣ إلى ٦ ذرات كربون متصلة بمجموعة الكيل من ١ إلى ٤ ذرات كربون ، حيث تكون مجموعة الألكيل الحلقى عبارة عن مجموعة الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) مثلما سبق تحديدها وتكون مجموعة الألكيل عبارة عن مجموعة الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مثلما سبق تحديدها .

ويعنى تعبير الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل حلقى غير متجانس من ٢ إلى ٦ ذرات كربون متصلة بمجموعة الكيل من ١ إلى ٤ ذرات كربون ، حيث تكون مجموعة الألكيل الحلقى غير المتجانس عبارة عن مجموعة الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) مثلما سبق تحديدها وتكون مجموعة الألكيل عبارة عن مجموعة الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مثلما سبق تحديدها .

ويعنى تعبير ( داى ) الكيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة ( داى ) الكيل أمينو ، والتى تحتوى فيها مجموعات الألكيل على من ١ إلى ٤ ذرات كربون والتى يكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير ( داى ) أريل أمينو ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) مجموعة ( داى ) أريل أمينو ، والتى فيها تحتوى مجموعات الأريل على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون والتى يكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير ( داى ) الكيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ( مـــن ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة ( داى ) الكيل أمينو الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعات الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكيل ثيو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل ثيو الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعات الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربـــون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير أمينو كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل فى تعريف $R^8$ ، $R^9$ – أمينـــو كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ، مجموعة أمينو كربونيل الكيل ، والتى تحتـــوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ولها نفس المعنى الذى سبق تحديده . وتكون مجموعة الأمينو كربونيل ميثيل هى مجموعة الأمينو كربونيل الكيل المفضلة .

ويعنى تعبير أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل فى تعريف $R^8$ ، $R^9$- أمينو (مـــن ١ إلى ٤) الكيل ، مجموعة أمينو الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيـــل علـــى ١ إلى ٤ ذرات كربون ولها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير أوكسى كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل فى تعريف $R^8$- أوكـــسى كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل مجموعة أوكسى كربونيل الكيل ، والتى تحتوى مجموعة الألكيل فيها على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده . وتكون مجموعة الأوكسى كربونيل ميثيل هى مجموعة الأوكسى كربونيل الكيل المفضلة .

ويعنى تعبير أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل فى تعريف $R^8$- أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة أوكسى الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل علـــى ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل فى تعريف $R^8$- كربونيل ( مـــن ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل مجموعة كربونيل الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة أريل الكيل تحتوى على ٧ إلى ١٤ ذرة كربون ، حيث تكون مجموعة الألكيل عبارة عن مجموعة الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) وتكون مجموعة الأريل عبارة عن أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) مثلما سبق تحديده . وتكون مجموعات فينيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل عبارة عن مجموعات أريل الكيل مفضلة ، مثل بنزيل . وتكون مجموعات أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) مماثلة لمجموعات أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ، وتشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل يتم إختيارها من N أو O و/أو S ، ويمكن توصيل مجموعة الأريل غير المتجانس التى تحتوى على أى منهم عن طريق ذرة كربون أو عن طريق ذرة غير متجانسة إن أمكن .

وتعبير متصل بحلقة الكيل غير متجانسة ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) فى تعريف $NR^8R^9$ ، حيث تشكل $R^8$ ، $R^9$ بالإضافة إلى ذرة النتروجين التى يتم توصيلهما بها حلقة ، يعنى حلقى تحتوى على ذرة النتروجين وتحتوى أيضاً على الأكثر من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ، ويمكن لهذه الحلقة أن تحتوى على ذرة غير متجانسة اضافية أو أكثر يتم إختيارها من N أو O و/أو S . ومن أمثلة هذه الحلقات الازيتيدين والبيروليدين والبريدين والبرازين و (اليثو) مورفولين .

وتعبير هالوجين يعنى فلور أو كلور أو بروم أو يود .

ويعنى تعبير الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٦ ذرات كربون) مجموعة الكيل كربونيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٦ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده . ويتم تفضيل مجموعات الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) .

ويعنى تعبير الكيل كربونيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل كربونيل أمينو الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعات الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة أريل تحتوى على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون مثلما سبق تحديد ذلك ، متصلة بمجموعة

الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مثلما سبق تحديد ذلك . وتكون مجموعات أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مماثلة لمجموعات أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ، تشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل يتم إختيارها من N أو O أو S ، ويمكن توصيل مجموعة الأريل غير المتجانس التى تحتوى على أى منهم عن طريق ذرة كربون أو عن طريق ذرة غير متجانسة ، إن أمكن .

ويعنى تعبير الكيل كربونيل أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل كربونيل أوكسى والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون . ويعنى تعبير الكيل غير متجانس كربونيل أوكسى ( من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ) مجموعة الكيل حلقى كربونيل أوكسى والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل الحلقى على ٣ إلى ٦ ذرات كربون ، والتى يكون لجزء الألكيل الحلقى فيها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكوكسى كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) الكيل كربونيل أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكوكسى كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) متصلة بمجموعة الكيل كربونيل أوكسى والتى يحتوى فيها جزء الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون والتى يكون لمجموعة الألكوكسى فيها نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل كربونيل أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكوكسى بها من ١ إلى ٤ ذرات كربون متصلة بمجموعة الكيل كربونيل أوكسى بها من ١ إلى ٤ ذرات كربون ، ويكون لمجموعات الألكوكسى والألكيل نفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكيل كربونيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل كربونيل أمينو والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون .

ويعنى تعبير الكوكسى كربونيل أمينو ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكوكسى كربونيل تحتوى على ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى

الذى سبق تحديده ، ومتصلة بمجموعة أمينو الكيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون بنفس المعنى الذى سبق تحديده .

ويعنى تعبير أريل كربونيل أوكسى ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) مجموعة أريل كربونيل أوكسى ، والتى تحتوى فيها مجموعة الأريل على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون . وتكون مجموعة الأريل كربونيل أوكسى المفضلة عبارة عن مجموعة فينيل كربونيل أوكسى . وتكون مجموعات الأريل غير المتجانس كربونيل أوكسى مماثلة لمجموعات الأريل كربونيل أوكسى ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) ، وتشتمل على ذرة غير متجانسة واحدة على الأقل يتم إختيارها من N أو O أو S ويمكن توصيلها عن طريق ذرة كربون أو ذرة غير متجانسة ، إن أمكن .

ويعنى تعبير الكيل سلفونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل سلفونيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى كما سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكيل سلفونيل ( من ١ إلى ٦ ذرات كربون) مجموعة الكيل سلفونيل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل على ١ إلى ٦ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى كما سبق تحديده . ويتم تفضيل مجموعات الألكيل سلفونيل ( من ١ إلى ٣ ذرات كربون) .

ويعنى تعبير الكيل سلفونيل أوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعة الكيل سلفونيل أوكسى ،و التى تحتوى فيها مجموعة الألكين على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى كما سبق تحديده . ويتم تفضيل مجموعات الألكيل سلفونيل أوكسى ( من ١ إلى ٣ ذرات كربون) .

ويعنى تعبير أريل سلفونيل أوكسى ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) مجموعة أريل سلفونيل أوكسى ، والتى تحتوى فيها مجموعة الأريل على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى مثلما سبق تحديد ذلك . ويتم تفضيل مجموعة الفينيل سلفونيل أوكسى . وتكون مجموعات أريل غير متجانس سلفونيل أوكسى ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) مماثلة لمجموعات الأريل سلفونيل أوكسى ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) ، وتشتمل على ذرة غير متجانسة

واحدة على الأقل يتم إختيارها من N أو O أو S ، والتى يمكن توصيلها عن طريق ذرة كربون أو ذرة غير متجانسة ، إن أمكن .

ويعنى تعبير ( داى ) الكيل كربامويل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) مجموعات ( داى ) الكيل كربامويل ، والتى تحتوى فيها مجموعات الألكيل على ١ إلى ٤ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى مثلما سبق تحديد ذلك .

ويعنى تعبير ( داى ) أريل كربامويل ( من ٦ إلى ١٠ذرات كربون) مجموعة ( داى ) أريل كربامويل ، والتى تحتوى فيها أجزاء الأريل على ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى مثلما سبق تحديده .

ويعنى تعبير الكيل حلقى غير متجانس كربامويل ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) مجموعة الكيل حلقى غير متجانس كربامويل ، والتى تحتوى فيها مجموعة الألكيل الحلقى غير المتجانس على ٢ إلى ٦ ذرات كربون ويكون لها نفس المعنى كما سبق تحديده .

وتكون المركبات المفضلة للإختراع هى مركبات الصيغة I ، حيث Y-X تكون عبارة عن C(O)-NH أو OC(O)-NH أو C(O)-O . وتكون المركبات المفضلة جداً هى المركبات التى تكون فيها Y-X عبارة عن C(O)-NH .

وتكون المركبات المفضلة أيضاً هى التى تكون فيها $R^1$ عبارة عن الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) وبشكل مفضل استيل و/أو $R^2$ و/أو $R^3$ و $R^5$ يكون كل منهم على حدة عبارة عن الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) وبشكل مفضل جداً ميثيل .

$R^5$ تكون مجموعة كبيرة بشكل مفضل . وتكون المركبات المفضلة هى تلك التى تكون فيها $R^6$ عبارة عن أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) . وتكون المركبات الأكثر تفضيلاً هى تلك التى تكون فيها $R^6$ عبارة عن أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) ويكون الفينيل مفصل جداً عما سبق . وتكون مجموعة $R^7$ المفضلة عبارة عن H أو الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) . وتكون

الأكثر تفضيلاً عبارة عن H أو الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ، ويكـــون H أو الميثيـــل مفضل جداً عما سبق . وتكون المركبات الأكثر تفضيلاً هى تلك التى تكون فيها $R^7$ عبـــارة عن H .

وتكون $R^1$ فى المركبات الأكثر تفضيلاً طبقاً للإختراع عبارة عن الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ، ويكون كل من $R^2$ ، $R^3$ ، $R^5$ على حدة عبارة عن الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون) وتكون $R^4$ عبارة عن فينيل ، وتكون Y-X عبارة عن C(O)-NH ، وتكون $R^7$ عبارة عن H . وتكون المركبات المفضلة جداً أيضاً هى التى تكون فيها $R^1$ عبارة عن اسيتيل ، ويكون كل من $R^2$ ، $R^3$ ، $R^5$ كل على حدة عبارة عن ميثيل ، وتكون $R^4$ عبارة عن فينيل ، وتكون Y-X عبارة عن C(O)-NH ، وتكون $R^7$ عبارة عن H .

ويتم فى المركبات المفضلة المذكورة سابقاً السماح بالاستبدالات مثلما هى مبين فى تعـــاريف المجموعات . ويمكن بالإضافة إلى ذلك إستبدال الفينيل فى $R^6$ مثلما هى مبين فى تعريف $R^6$ .

ويتم استبعاد المركبات التالية من الاختراع :

١- اسيتيل — ٦ — بترويل أمينـــو — ٤ — ( ٤ — ميثيـــل فينيـــل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تتراهيدرو — ٢ ، ٢-٤ ترای ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل — ٤ — فينيل —١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تتراهيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ — تترا ميثيـــل كينولين ، و

١- اسيتيل — ٤ فينيل —١ ، ٢ ، ٢، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ ، ٨ — بنتا ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل — ٦ — ميثوكسى — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيـــدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل — ٦ — ترای فلورو اسيتيل أمينو — ٤ — (٤- ميثيل فينيل) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تتراهيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، - ترای ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل – ٦ – ترای فلورو اسيتيل أمينو – ٤ -فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترا ميثيل كينولين ، و

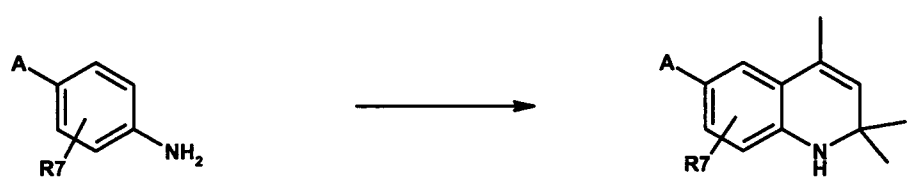
١- اسيتيل – ٤ – ( ٤ – كلورو فينيل ) –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ – ترا ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل – ٤ – ( ٤ – بروموفينيل ) –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ – ترا ميثيل كينولين .

ويرتبط الاستبعاد بما تم ذكره فى الاكتشافات الموجودة فى

Ref. Zh . , Khim . Abstr . No . Izh311, 1972 ; Khim. Geterosikl. Soedin.7 : 795, 1971 ; Ambinter Screening Collection, order nrs 28020-A0839/0039328 (CAS 310456-97-4) and –A0705/0032919 ( CAS 327981-38-4 ); ChemDiv. Inc. order nr 8005-9747 (CAS360760-14-1); ChemStar Product list, order nr CHS0065413 ( CAS 299418-67-0); Asinex Compound Collection, order nr BAS0068990 (CAS 299970-20-0).

ويتم أدناه إيجاز طرق مناسبة لتحضير مركبات الإختراع :




II-a: A = OAlkyl
II-b: A = NH(protective group)
II-c: A = C(O)OAlkyl
II-d: A = $S(O)_2$OAlkyl
II-e: A = (substituted) alkyl, aryl

III-a: A = OAlkyl
III-b: A = NH(protective group)
III-c: A = C(O)OAlkyl
III-d: A = $S(O)_2$OAlkyl
III-e: A = (substituted) alkyl, aryl

ويمكن تحضير مركبات الإختراع الحالى التى تكون فيها R2 و R3 عبارة عن ميثيل بالبدء من مركبات الانيلين ( المحمية ) ذات الصيغة العامة II - a - e ، التى يكون فيها لـ R7 نفس المعنى الذى سبق تحديده بواسطة تفاعل سكروب Skraup المدعم جيداً بالوثائق ، والذى ينتج مشتقات ١ ، ٢ - داى هيدرو — ٢ ، ٢، ٤- ترای ميثيل كينولين ذات الصيغة III - a - e .

ويتم إرتباط تكوين المركبات الحلقية وفقاً لتفاعلات سكروب بما هو موجود فى المراجع التالية :

A. Knoevenagel, Chem. Ber. 54:1726, 1921;

R.L. Atkins and D.E. Bliss, J. Org. Chem. 43:1975, 1978;

J.V. Johnson, B.S. Rauckman, D.P. Baccanari and B. Roth, J. Med. Chem. 32:1942, 1989;

W.C. Lin, S.-T. Huang and S -T. Lin, J. Chin. Chem. Soc. 43:497, 1996;

J.P. Edwards, S.I . West, K.B. Marschke, D.E. Mais, M.M. Gottardis and T.K. Jones, J. Med. Chem. 41:303, 1998.

ويتم بصفة نمطية إجراء التفاعل المذكور سابقاً عند درجة حرارة مرتفعة فى اسيتون أو أكسيد ميستيل أو ايثيل اسيتو اسيتات فى وجود يود أو حمض مانح للبروتينات مثل حمض الهيدرو كلوريك أو حمض P - تولوين سلفونيك أو محلول مائى ليوديد الهيدروجين . ويمكن على نحو بديل تحضير ١ ، ٢ — داى هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولينات ذات الصيغة III-a - e بتفاعل الانيلين المتناظر ذات الصيغة II-a-e مع اسيتون فى وجود $MgSo_4$ و ٤ — t — بيوتيل كاتيكول ويود

( L . G . Hamann , R.I Higuchi , L . Zhi , J.P Edwards and X. - N . Wang , J . Med . Chem , 41 : 623 , 1988 ) .

ويمكن الحصول على مواد بدء التفاعل إما بشكل مباشر من مصادر تجارية أو بتحضيرها بواسطة عمليات استبدال معروفة فى الفن للحلقات العطرية ، مثلما يتم على سبيل المثال وصف ذلك بواسطة

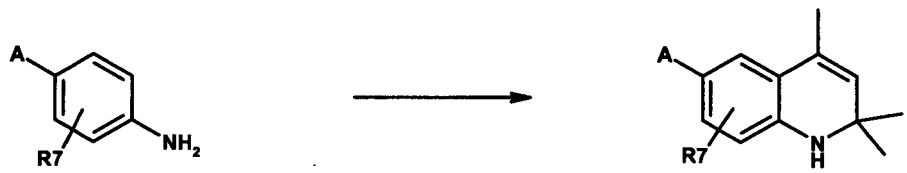
H. Cerfontain, Y. Zou and B.H. Bakker, Recl.

Trav. Chim. Pays-Bas, 113:403, 1994;

A. Coppock, J. Org. Chem. 22:325, 1957;

M. Schlosser, J.H. Choi and S. Takagishi, Tetrahedron, 46:5633, 1990.

وعلى نحو بديل ، يمكن عادة أن يتم تخليق مركبات الصيغة العامة VI-a-e التى تكون فيها $R^2$ و $R^3$ عبارة عن الكيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون) وتكون $R^7$ كما تم تحديدها سابقاً ، بواسطة مجموعة حلقية من الانيلين ذات الصيغة IV-a-e مع كيتون مناسب للصيغة V .

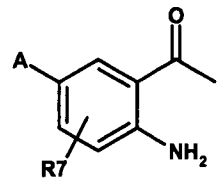



II-a: A = OAlkyl
II-b: A = NH(protective group)
II-c: A = C(O)OAlkyl
II-d: A = $S(O)_2$OAlkyl
II-e: A = (substituted) alkyl, aryl

III-a: A = OAlkyl
III-b: A = NH(protective group)
III-c: A = C(O)OAlkyl
III-d: A = $S(O)_2$OAlkyl
III-e: A = (substituted) alkyl, aryl

ويتم بصفة نمطية إجراء التفاعل المذكور سابقاً فى مذيب خامل مثل التولوين ، وعند درجة حرارة مرتفعة ، وبإستخدام أحماض لويس أو أحماض مانحة للبروتينات تشتمل أمثلتها على غير سبيل الحصر على : حمض أ – تولوين سلفونيك أو بورون تراى فلوريد لتحفيز عملية التحول إلى مركب حلقى

(H. Walter, H. Sauter and T. Winkler, Helv. Chim. Acta, 75:1274, 1992; H. Walter, Helv. Chim. Acta, 77;608, 1994; H. Walter and J. Schneider, Hetero cycles, 41:1251, 1995; J.P. Edwards, J.D. Ringgenberg and T.K. Jones, Tetrahedron Lett. 39:5139, 1998).

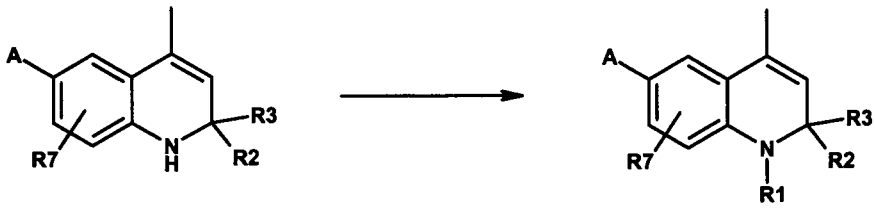



VII-a: A = OAlkyl
VII-b: A = NH(protective group)
VII-c: A = C(O)OAlkyl
VII-d: A = $S(O)_2$OAlkyl
VII-e: A = (substituted) alkyl, aryl

ويمكن تحضير مجموعات البناء الأساسية للصيغة IV-a-e بواسطة تفاعل وتج Wittig لكيتونات الصيغة VII-a-e . ويمكن اتمام إدخال مجموعات لاستبدال A على الحلقة العطرية بإستخدام عمليات إستبدال معروفة فى الفن للحلقات العطرية إما فى مرحلة الانيلين أو فى مرحلة الـ ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — تراى ميثيل كينولين ، كما سبقت الإشارة إلى ذلك بالنسبة لمركبات الصيغة II .ويمكن بطريقة أخرى تحضير مركبات الصيغة VI-a-e التى تكون فيها $R^2 = R^3 = H$ ، من مركبات الانيلين ذات الصيغة العامة II-a-e بواسطة تفاعل بإستخدام ١- ميثيل ستيرين وفورما لدهيد فى اسيتو نيتريل عند درجة الحرارة المحيطة أو درجة حرارة مرتفعة . ويتم وصف تكوين مركبات حلقية لها صلة بذلك فى المرجع التالى :

J . M. Mellor and G. D . Merriman , Tetrahedron , 51 : 6115 , 1995 .

ويمكن تنفيذ عملية تالية لإدخال مجموعة الأسيل عند N-1 أو إدخال مجموعة سلفونيل عند N-1 لمركبات الصيغة VI حيث تكون $R^2$ و $R^3$ و $R^7$ و A مثلما سبق تحديدهم ، بإستخدام ظروف قياسية معروفة جيداً للمهرة فى الفن . ويتم فى تجربة نمطية تفاعل مركبات الصيغة VI فى مذيب مثل داى كلورو ميثان أو تترا هيدرو فيوران أو تولوين أو بيريدين مع اسيل هاليد أو هيدريد حمضى أو كلوريد سلفونيل فى وجود قاعدة، على غير سبيل الحصر ، مثل N ، N — داى أيزو بروبيل إيثيل أمين أو تراى إثيل أمين أو بيريدين أو هيدريد صوديوم لإنتاج مشتقات ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٤ — ميثيل كينولين بها مجموعة N — أسيل أو N — سلفونيل من الصيغة VIII-a و الصيغة VIII-b ، على التوالى .




VI

VIII-a: $R^1 = C(O)Alkyl$
VIII-b: $R^1 = S(O)_2Alkyl$

ويتم إيجاد عمليات إدخال مجموعات الـ N — أسيل ذات الصلة ببنية ( Scaffold ) الـداى هيدرو كينولين فى المراجع التالية :

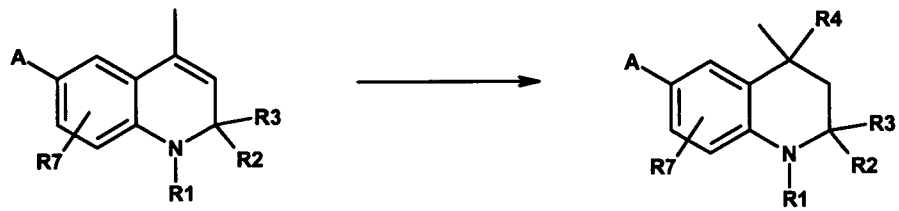
: Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev and E.B. Shpanig, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev, L.P. Zalukaev, Y.A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko and I.E. Pokrovskaya, Zh. Obshch. Khim. 59:1391, 1989.

ويمكن بسهولة اثبات عملية ادخال مجموعة N-t - فورميل بتفاعل هيدرو كينولين من الـصيغة VI مع حمض فورميك فى وجود حمض تراى فلورو استيك عند درجة حرارة مرتفعة ( أنظـر على سبيل المثال :

P. Bouyssou , C . Le Goff and J .Chenault , J. Hetero cycl . Chem . 29 : 895 , 1992 ) أو مع استر إثيل حمض فورميك فى وجود اسيتات صوديوم ، مثلما تم وصف ذلك فى مرجع مثل :

N . Atanes , S. Perez , E. Guitan , L. Castedo and J.M. Saa , Tetrahedron , 50 : 11257, 1994 .

ويمكن إتمام إدخال مجموعة الفينيل الأساسية عند الموضع ٤ من بنية الداى هيـدرو كينـولين بطرية Friedel - Crafts لألكلة مشتقات بترين ( بهما إستبدال ) بمركبات الصيغة العامة VIII ، حيث يكون R1 و R2 و R3 و R7 و A كما سبق تحديدهم .

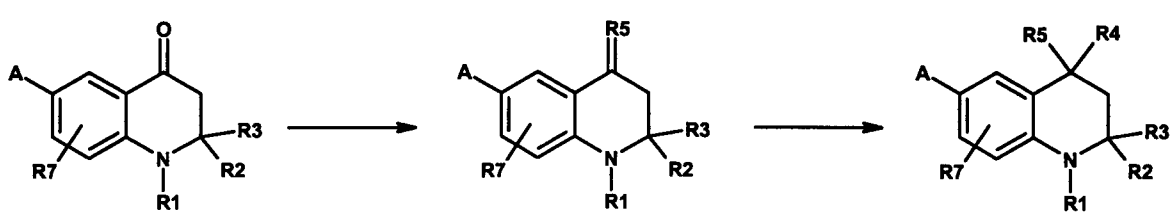



VIII IX

ويتم بصفة نمطية إجراء التفاعل الأخير عند درجات حرارة مرتفعة إما فى بنزين ( به استبدال ) نقى أو فى مذيب خامل مناسب مثل هيبتان أو هكسان مع بنزين ( بـــه اســـتبدال) كمـــادة متفاعلة، تحت تحفيز من حمض لويس ( مثل $AICL_3$ أو $ALBR_3$ أو $Fecl_3$ أو Sncl4 ) . ويتم وصف طريقة Friedel – Crafts لتفاعلات الألكلة بإستخدام ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولينات فى المراجع التالية :

B.A. Lugovik, L.G. Yudin and A.N. Kost, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 170:340, 1966; B.A. Lugovik, L.G. Yudin, S.M. Vinogradova and A.N. Kost, Khim. Geterosikl. Soedin, 7:795, 1971.

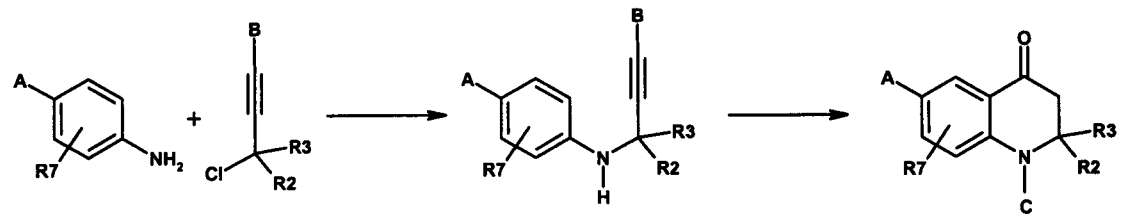
ويمكن تخليق مركبات الإختراع الحالى ، التى لا تكون فيها R5 ميثيل ، وتكون فيها R1 و $R^2$ و $R^3$ و $R^4$ و $R^7$ و A مثلما سبق تحديدهم ، ويتم تمثيلهم بالصيغة XII ، بدءاً من كيتونات تترا هيدرو كينولين الصيغة X . وبالتالى ، ينتج تفاعل وتج Wittig لكيتون الصيغة X مع مادة وتج المتفاعلة المناسبة ، المشتق غير المشبع الذى يتم تمثيله بالصيغة XI ، والذى بدوره يكون مـــادة بدء التفاعل لطريقة Friedel - Crafts لألكلة بنزين ( به استبدال ) ، بنفس الإجراء الـــذى تم إيجازه سابقاً لتحضير المركبات بالصيغة العامة IX .




X XI XII

ويكون تفاعل وتج المذكور سابقاً معروف جيداً للمهرة فى الفن .

ويمكن تحضير الكيتون الأساسى للصيغة X بتفاعل مركب انـــيلين ذات الـــصيغة II مـــع ٣- كلورو — ٣ — ميثيل — ١ — بيوتين (XIII) فى داى إثيل إيثر / ماء فى وجود مسحوق نحاس وتراى إيثيل أمين الذى ينتج الكين الصيغة XIV . ويمكن تنفيذ تبادل هيدروجين — هالوجين بترع بروتونات مركب الصيغة XIV فى مذيب خامل مثل تترا هيدرو فيوران مع n — بيوتيـــل ليثيوم عند درجات حرارة — ٥٠ درجة مئوية عند إضافة P- تولين سلفونيل كلوريد لإنتاج كلوريد الصيغة العامة XV . وأخيراً ، يمكن تنفيذ عملية تكوين مركبات حلقية محفزة بالحمض ( مثل ، حمض الكبريتيك ) عند درجة حرارة مرتفعة فى مذيب مثل بولى إيـــثلين جليكـــول لإنتاج مركبات الصيغة XVI ، التى يمكن إدخال مجموعة اسيل أو سلفونيل عليها مثلما ســـبق ذكر ذلك بالنسبة لمشتقات الصيغة العامة VI .




II XIII: B = H XIV: B = H XV: B = Cl XVI: C = H X: C = $R^1$

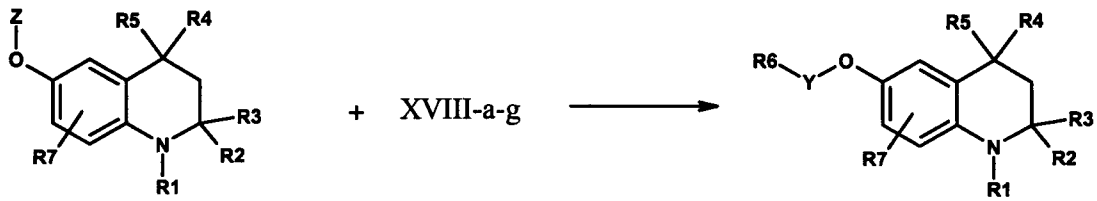
ويتم وصف تسلسل التفاعل المذكور سابقاً فى المرجع التالى :

P. Barmettler and H.J . Hansen , Helv . Chim . Acta , 73 : 1515 , 1990

( وفى المراجع المذكورة فيه ) .

ويمكن جعل الموقع ٦ فى مركبات التترا هيدرو كوينالين ذات الصيغة العامة XII فعـــال عـــن طريق إجراءات نزع الحماية — الاقتران :

يمكن تحضير مركبات الإختراع الحالى التى تكون فيها O=X و C(O) = Y أو $S(O)_2$ أو

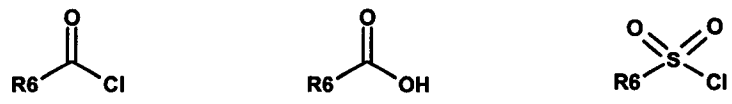



XII-a: Z = Me
XVII: Z = H

I-a

NHC(O) أو NHC(S) أو O-C(O) أو رابطة ، ويتم تمثيلها بالصيغة I-a ، من تترا هيدرو كينولين من الصيغة XII-a ، التى تحتوى على ٦ - ميثوكسى . وتعد عملية نزع الميثيل معروفة جداً للمهرة فى الفن .

ويتم تجربة نمطية إجراء عملية نزع الميثيل عند تفاعل مركب الصيغة XII-a مع $BBr_3$ فى مذيب خامل مثل داى كلورو ميثان أو تترا هيدرو فيوران على غير سبيل الحصر ، عند درجة حرارة منخفضة لإنتاج مركبات متروعة الحماية من الصيغة العامة XVII. ويمكن على نحول بديل إجراء عملية نزع الميثيل عند تفاعل مركبات الصيغة XII-a مع مركب $BF_3$ $Me_2$ S عند درجة الحرارة المحيطة فى مذيب خامل مثلما تمت الإشارة إلى ذلك بالنسبة لعمليات نزع الميثيل بإستخدام $BBr_3$ .




XVIII-a XVIII-b XVIII-c

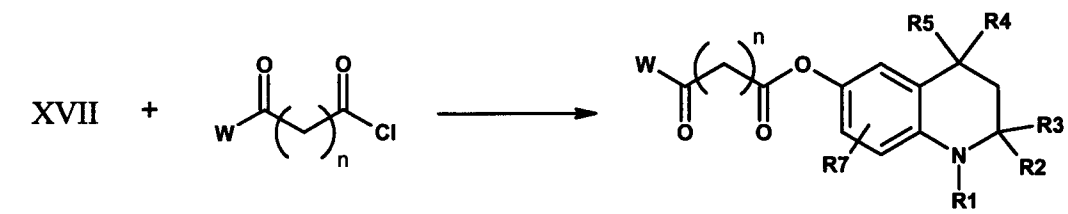
XVIII-d XVIII-e XVIII-f XVIII-g

وتعد الوظيفيات التالية لمجموعة OH الحرة فى مشتقات الصيغة XVII معروفة جيداً أيضاً للمهرة فى الفن ويمكن إثباتها بسهولة بإستخدام المواد المتفاعلة للصيغة XVIII-a-g .

وبالنسبة للمواد المتفاعلة للصيغة XVIII المحتوية على الهاليد ، يتم بصفة نمطية إجراء التفاعل المذكور سابقاً عند درجة حرارة الغرفة فى مذيب مناسب ، أى فى مذيب متعادل ( لا برتونى ) مثل N ، N — داى ميثيل فورماميد أو داى كلورو ميثان أو تترا هيدرو فيوران ، فى وجود قاعدة مثل N ، N — داى ايزو بروبيل إيثل أمين أو هيدريد صوديوم على غير سبيل الحصر . ويمكن تعجيل التفاعل الأخير بإضافات مثل N ، N — داى ميثيل أمينو بيريدين أو ترا بيوتيل أمونيوم أيوديد . وعلاوة على ذلك ، ينتج إستخدام أيزو سيانات أو أيزو ثيوسيانات من الصيغة XVIII-d والصيغة XVIII-e فى مذيب خامل عند درجة الحرارة المحيطة أو درجة حرارة مرتفعة مركبات الصيغة I-a حيث Y تساوى NHC(O) أو NHC(S) ، على التوالى .

ويمكن أيضاً الحصول على مركبات تكون فيها Y تساوى C(O) ، بطريقة بديلة تستخدم أحماض كربوكسيلية للصيغة العامة XVIII-b ، بإستخدام مادة إقتران متفاعلة مثل O — (بنزوترايازول — ١ — يل ) — N ، N ، N´ ، N´ - تترامثيل يورنيوم تترا فلورو بورات (TBTU) أو ٥- (٧- ازا بنزو ترايا زول — ١ — يل ) - N ، N ، N´ ، N´ تترا ميثيل يورونيوم هكسا فلورو فوسفات (HATU) أو برومو ترای بيرولودينو فوسفونيوم هكسا فلورو فوسفات (PYBrOP) وقاعدة ثلاثية ، مثل N ، N — داى أيزو بروبيل ايثل أمين ، فى مذيب مثل N ، N — داى ميثيل فورماميد أو داى كلورو ميثان عند درجة الحرارة المحيطة أو درجة حرارة مرتفعة .

ويمكن تخليق المركبات المماثلة بالصيغة I-b-c ، التى فيها $R^8,R^9N = W$ أو $R^8O$ على التوالى ، بتفاعل مركبات الصيغة العامة XVII مع كلوريد حمض من الصيغة XIX بإستخدام الظروف القياسية .



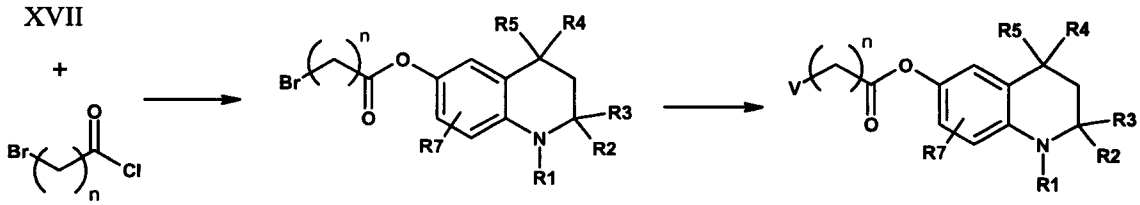
XIX: n = 1-4

I-b: W = $R^8$,$R^9$N
I-c: W = $R^8$O

ويمكن على نحو بديل تحضير مركبات الصيغة I-b-c من مشتقات الصيغة XVII وكلوريد حمض من الصيغة XIX التى فيها W تساوى OEt ، متبوعة بعملية تصبين قاعديـــة ( أى ، NaOH ) وتكثيف تالي للحمض الكربوكسيلى الحر إما بأمينات الصيغة العامة $R^8$ , $R^9$NH أو بكحولات الصيغة العامة R8OH فى وجود مادة اقتران متفاعلة مما سبق ذكره مـــن TBTU أو HATU أو PYBrOP وقاعدة ثلاثية مثل N ، N — داى أيزو بروبيل إيثل أمين .

ويمكن الحصول على المركبات الممثلة بالصيغة I-d-e ، التى فيها V تـــساوى $R^8$,$R^9$N أو $R^8$O على التوالى عن طريق إستبدال نيو كليو فيلى للهالوجين مثل Br, موجود فى مركبات الصيغة XXI بأمينات الصيغة العامة $R^8$,$R^9$NH أو بكحولات الصيغة العامة $R^8$OH . ويمكـــن علـــى التعاقب تخليق التترا هيدرو كينولين الأساسى ذات الصيغة XXI من مركب الصيغة XVII ومن برومو اسيل كلوريد الصيغة العامة XX ، بإستخدام إجراءات التخليق المعروفة فى الفن .

ويمكن تحضير المركبات الممثلة بالصيغة I-f-g ، التى فيها U تساوى مركب عطرى غير متجانس



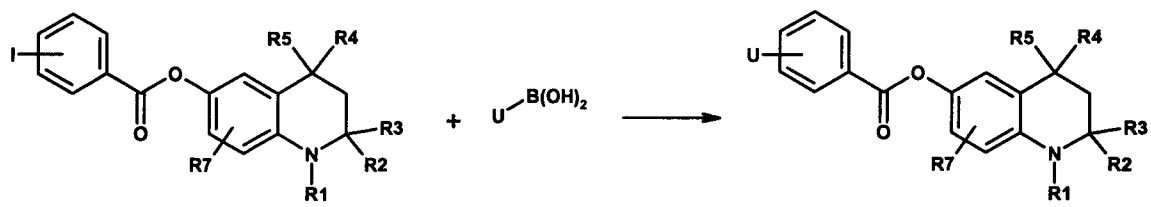
XX: n = 1-4

XXI

I-d: V = $R^8$,$R^9$N
I-e: V = $R^8$O

( به استبدال ) أو فينيل ( به استبدال ) على التوالى ، عن طريق إقتران ســـوزوكى SUZUKI

لمشتقات ايورو بتريل ( بها استبدال ) من الصيغة XXII مع أحماض بورونية من الصيغة العامـــة XXIII-a.b .




XXII

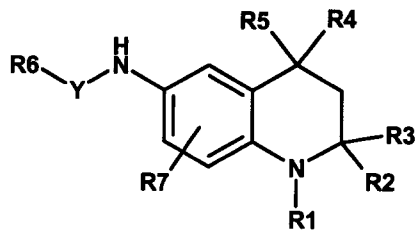
XXIII-a U = (subst.)heteroarom
XXIII-b U = (subst.)arom

I-f-g

ويتم فى تجربة نمطية تفاعل يوديد الصيغة XXII مع حمض بورونى من الصيغة XXIII-a-b فى خليط مذيب مثل داى ميثوكسى ايثان / ايثانول بإستخدام فلوريد سيزيوم ومحفز بالاديوم مثل بالاديوم تتراكيس ترای فينيل فوسفين أو تريس ( داى بتر يليدين اسيتون ) داى بالاديوم عند درجة حرارة مرتفعة فى جو من النتروجين . ويمكن لإضافة ترای فينيل فوسفين أن تعجل التفاعل وتحسّن المنتج . ويتم على نطاق واسع وصف التفاعل المذكور سابقاً فى مراجع مثل :

A. Suzuki, Acc. Chem. Res. 15:173, 1982; N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh and A. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 111:314, 1989.

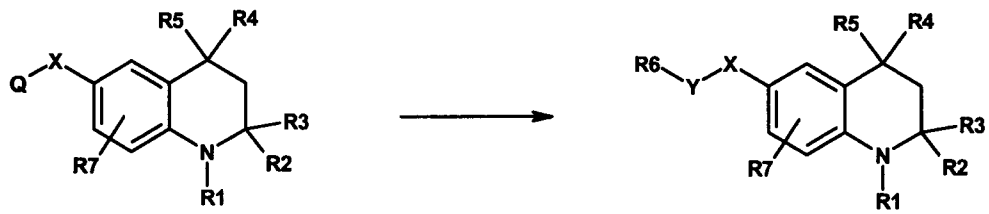
ويمكن بطريقة مماثلة تخليق المركبات الممثلة بالصيغة I-h التى فيها X تساوى NH وتكون فيها Y مثلما سبق تحديدها عن طريق نفس الطرق التى سبق وصفها لمركبات الصيغة العامة Ia-g الـــتى فيها X تساوى O .




I-h

ويمكن الحصول على المركبات الممثلة بالصيغة I-i-j التى فيها X تساوى C(O) أو $S(O)_2$ و Y تساوى NH أو O على التوالى ، عن طريق تفاعل الاسيل المناظر أو كلوريدات سلفونيل من الصيغة XXV مع أمينات الصيغة العامة $R^6NH2$

أو مع كحولات الصيغة العامة $R^6OH$ عن طريق نفس الطريقة التى سبق وصفها فى تحضير مركبات الصيغة I-a .




XXIV: Q = OH
XXV: Q = Cl

I-i: Y = NH
I-j: Y = O

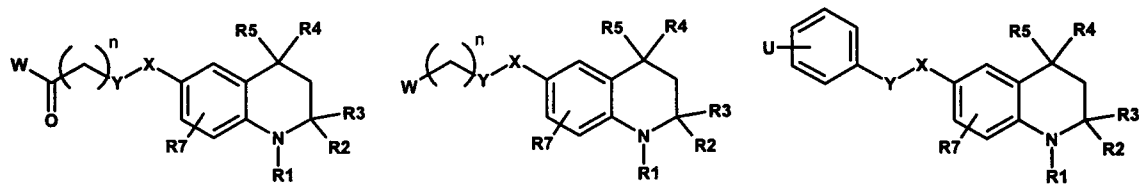
ويمكن تحضير الاسيل الاساسى أو كلوريدات سلفونيل الصيغة XXV من المركبات المناظرة للصيغة XXIV بالمعالجة على سبيل المثال بإستخدام $Pocl_3$ أو $Pcl_5$ أو كلوريد أوكساليل أو فُسجين ( كلوريد الكربونيل ) أو $Soc_2$ ، فى مذيبات مثل تولين أو أسيتو نيتريل أو N ، N — داى ميثيل فورماميد ، مثلما يتم وصف ذلك على نطاق واسع فى المراجع .

أنظر فى ذلك على سبيل المثال :

M. Bonnat, M. Bradley and J.D. Kilburn, Tetrahedron Lett. 37:5409, 1996; J.G. Montana, G.M. Buckley, N. Cooper, H.J. Dyke and L. Gowers, Bioorg. Med. Chem. Lett, 8:2635, 1998; J. Hayler, P.D. Kane, D. LeGrand, F. Lugrin, K. Menear, R. Price, M. Allen, X. Cockcroft, J. Ambler, K. Butler and K. Durren, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10:1567, 2000.

وعلى نحو بديل ، يمكن بشكل مباشر استخدام مركبات الصيغة XXIV التى فيها X تساوى C(O) كمواد بادئة لتحضير مشتقات الصيغة I-i-j ، بإستخدام مواد متفاعلة للاقتران مثلما سبق وصف ذلك .

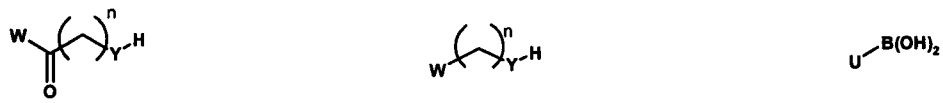
ويمكن إتباع إجراءات التخليق المعروفة فى الفن بالنسبة للمركبات الممثلة بالصيغة I-K-P ، التى فيها X تساوى C(O) أو $S(O)_2$ و Y تساوى NH أو O و n تساوى ١ إلى ٤.



I-k: W = $R^8$,$R^9$N
I-l: W = $R^8$O

I-m: W = $R^8$,$R^9$N
I-n: W = $R^8$O

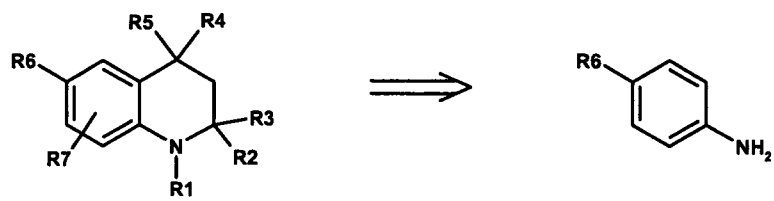
I-o: W = $R^8$,$R^9$N
I-p: W = $R^8$O



XXVI XXVII XXIII

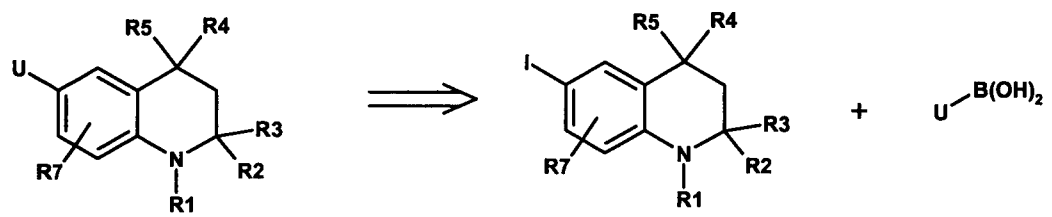
وبالتالى ، يمكن إتمام تحضير تترا هيدرو كينولينات الصيغة I-K-I بتكثيف أمين أو كحول ممثل الصيغة XXVI ( Y تساوى NH أو O على التوالى ) مع كلوريدات الصيغة العامة XXV بإستخدام الظروف القياسية . ويمكن فى طريقة مشابهة لذلك إستخدام أمينات أو كحولات الصيغة XXVII لتحضير مركبات الصيغة I-m-n . وأخيراً ، يؤدى إستخدام الأحماض البورونية المذكورة سابقاً بالصيغة XXIII إلى تحضير مركبات الصيغة I-o-p بطريقة تفاعل الاقتران المذكورة سابقاً لسوزوكى .

ويمكن بشكل مباشر تحضير مركبات الإختراع الحالى التى فيها X-Y تكون رابطة والممثلة بالصيغة I-q من مركبات انيلين متوافرة تجارياً أو يمكن تحضيرها بسهولة من الصيغة XXVIII عن طريق تسلسل التفاعل لاسكروب Skraup وإدخال مجموعة أسيل وألكلة بطريقة Friedel-Crafts .



I-q XXVIII

ويمكن بطريقة أخرى تحضير المركبات الممثلة بالصيغة I-r التى فيها X-Y تكون رابطة و U تساوى مجموعة عطرية غير متجانسة ( بهما استبدال ) أو فينيل ( به إستبدال ) عن طريق تكثيف سوزوكى لمشتقات ٦- أيودو تترا هيدرو كينولين المناظرة من الصيغة XXIX مع أحماض بورونية من الصيغة العامة XXIII ، كما سبقت الإشارة إلى ذلك .




I-r XXIX XXIII

ويمكن الحصول على اليوديد الأساسى للصيغة XXIX من الأمين المناظر بواسطة تفاعل Sandmeijer المعروف جيداً .

ويمكن أن يتم عزل بعض مركبات الإختراع التى قد تكون فى صورة قاعدة حرة ، عن خليط التفاعل فى صورة ملح مقبول صيدلانياً . ويمكن أيضاً الحصول على الأملاح المقبولة صيدلانياً بمعالجة القاعدة الحرة للصيغة I بحمض عضوى أو حمض غير عضوى مثل كلوريد هيدروجين وبروميد هيدروجين ويوديد هيدروجين وحمض كبريتيك وحمض فوسفوريك وحمض اسيتيك و حمض بروبيونيك وحمض جليكوليك وحمض ماليك وحمض مالونيك وحمض ميثان سلفونيك وحمض فيوماريك وحمض سكسنيك وحمض طرطريك وحمض سيتريك وحمض بترويك وحمض أسكوربيك .

وتتضمن مركبات الإختراع الحالى ذرة كربون كيرالية واحدة على الأقل ويمكن بالتالى الحصول عليها كمركبات متشاكلة نقية أو كخليط متشاكلات أو كخليط مزدوجات تجاسم . وتعد طرق الحصول على المتشاكلات النقية معروفة فى الفن جيداً ، مثل تبلر الأملاح التى يتم الحصول عليها من أحماض نشطة ضوئياً ومن الخليط الراسيمى أو من أعمدة

كيرالية تستخدم الفصل الكروما توجرافى . ويمكن إستخدام أعمدة الطور المعكوس أو الطور المستقيم بالنسبة لمزدوجات التجاسم .

ويمكن لمركبات الإختراع أن تشكل هيدرات أو ذوابات . ومعروف للمهرة فى الفن أن المركبات المشحونة تشكل أنواع مميأة عند تجفيفها بالتجميد بإستخدام ماء أو تشكل أنواع ذوابات عند تركيزها فى محلول مع مذيب عضوى مناسب . وتشتمل مركبات هذا الإختراع على هيدرات أو ذوابات للمركبات المدرجة .

ولإنتقاء المركبات الفعالة ، يجب أن يؤدى إختبار عند $١٠^{-٥}$ مولر إلى فاعلية أكثر من ٢٠% من الفاعلية القصوى عندما يتم إستخدام هرمون حث الجريبات FSH كمرجع . ويمكن أن يكون هناك معيار أخر مثل قيمة $EC_{50}$ التى يجب أن تكون أقل من $١٠^{-٥}$ مولر ، وبشكل مفضل أقل من $١٠^{-٧}$ مولر .

وسيدرك المحترف الماهر أن قيم $EC_{50}$ المفضلة تعتمد على المركب المختبر . فمثلاً ، يتم عادة اعتبار مركب ذات $EC_{50}$ يقل عن $١٠^{-٥}$ مولر مرشح لاختيار عقار معين . وبشكل مفضل تكون هذه القيمة أقل من $١٠^{-٧}$ مولر . ومع ذلك ، يمكن للمركب الذى يكون له $EC_{50}$ أعلى ولكنه يكون حسن الانتقائية للمستقبل المستقل أن يكون مرشح أفضل أيضاً .

وتعتبر طرق تحديد ربط المستقبل بالإضافة إلى تجارب بالمعمل وعلى الكائن الحى لتحديد الفاعلية البيولوجية لمُوَجِّهاتِ القُنْد معروفة جيداً فى هذا الخصوص . ويتم بشكل عام إتصال مستقبل معدل وراثياً بالمركب الذى يتم اختباره ويتم قياس أو استثارة أو تثبيط الاستجابة الفعالة .

ولقياس الاستجابة الفعالة ، يتم التعديل الوراثى فى الـ DNA المعزول الذى يشفر جين مستقبل هرمون حث الجريبات FSH ، وبشكل مفضل المستقبل البشرى فى خلايا عائلة مناسبة . ويمكن لهذه الخلية أن تكون خلية مبيضية للقداد الصينى ( حيوان صغير القد من القوارض ) ، ولكن الخلايا الأخرى تكون أيضاً مناسبة . وبشكل مفضل تكون الخلايا من أصل ثدي (Jia et al, Mol.Endocrin., 5:759-776, 1991).

وتعد طرق بناء الخطوط السلالية للخلايا المعبرة عن هرمون حث الجريبات FSH المأشوب معروفة جيداً فى الفن

(Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition).

ويتم تحقيق التعديل الوراثى للمستقبل بتعديل الـ DNA المشفر للبروتين المطلوب . وتعد كل تقنيات تولد المطفر الموجه للموضع وربط المتتاليات الإضافية والـ PCR وبناء نظم التعديل الوراثى المناسبة معروفة حالياً فى الفن . ويمكن بشكل صنعى بناء أجزاء من الـDNA أو كل الـ DNA المشفر للبروتين المطلوب بإستخدام تقنيات طور صلب قياسى ، لتشتمل بشكل مفضل على مواضع تحديد لتسهيل الربط . ويمكن توفير عناصر تقارن مناسبة للإنتساخ وترجمة من متتالية التشفير المتضمنة لمتتاليات تشفير الـ DNA . وكما هو معروف جيداً ، تتوافر حالياً نظم تعديل وراثى تتوافق مع مجموعة مختلفة من العوائل ، التى تشتمل على عوائل بدائية النواة مثل البكتريا وعوائل سوية النواة مثل الخميرة وخلايا النبات وخلايا الحشرات وخلايا الثدييات وخلايا الطيور وما شابه ذلك .

ويتم بعد ذلك إتصال الخلايا المعدلة للمستقبل بمركب الإختبار لملاحظة الربط أو الاستثارة أو التثبيط للاستجابة الفعالة.

ويمكن على نحو بديل إستخدام أغشية الخلايا المعزولة التى تحتوى على المستقبل المعدل وراثياً لقياس ربط المركب .

ويمكن إستخدام مركبات مرقمة اشعاعياً أو مرقمة وميضياً لقياس الربط . ويمكن إستخدام هرمون حث الجريبات FSH المأشوب البشرى كمركب مرجعى . ويمكن فى البديل أيضاً إجراء تجارب ربط تنافسية . ويتضمن تقييم آخر تنظير اشعاعى لمركبات مساعدة لمستقبل هرمون حث الجريبات FSH بتحديد استثارة تراكم cAMP بسبب المستقبل . وبالتالى تتضمن هذه الطريقة تعديل للمستقبل على السطح الخلوى للخلية العائلة وتعريض الخلية لمركب الإختبار . ويتم بعد ذلك قياس مقدار الـ cAMP . ويتم زيادة أو خفض مستوى الـ cAMP بالاعتماد على التأثير المثبط أو المستحث لمركب الإختبار عند الارتباط بالمستقبل .

وبالإضافة إلى القياس المباشر لمستويات cAMP على سبيل المثال فى الخلية المعرضة ، فإنه يمكن إستخدام الخطوط السلالية للخلايا التى يتم بالإضافة إلى إدخال الـ DNA المشفر للمستقبل إليها ، إدخال DNA ثانى أيضا عليها ، مشفر لجين مرسل تستجيب عملية تعديله لمستوى الـ cAMP . ويمكن لهذه الجينات المرسلة أن تكون محدثة لـ cAMP أو يمكن بنائها بطريقة يتم فيها توصيل الجينات المرسلة بعناصر مستجيبة لـ cAMP جديدة . ويمكن بشكل عام التحكم فى تعديل الجين المرسل بأى عنصر استجابة يؤثر فى مستويات تغيير الـ cAMP . وتتمثل الجينات المرسلة المناسبة فى LacZ و انزيم فوسفاتاز قلوى أو أنزيم وضاء ( أنزيم حيوانى المصدر) اليراعة ( الخُباحب ) وبروتين ذو وميض أخضر . وتعد مبادئ تجارب هذا التنشيط المتبادل معروفة جيداً فى الفن ويتم وصفها على سبيل المثال فى التالى :

Stratowa, Ch., Himmler, A. and Czernilofsky, A.P., (1995) Curr.Opin.Biotechnol. 6:574.

ويتعلق الاختراع الحالى أيضاً بتركيبة صيدلانية تتضمن مشتق ترا هيدرو كينولين أو أملاح منه مقبولة صيدلانياً لها الصيغة العامة I بالأختلاط مع مواد مساعدة مقبولة صيدلانياً وعوامل علاجية أخرى بشكل إختيارى . ويجب أن تكون المواد المساعدة "مقبولة " ، أى تكون متوائمة مع مكونات التركيبة الأخرى وغير ضارة بصحة متلقيها . ويمكن للتركيبات الصيدلانية أن تتضمن أيضاً مشتقات ترا هيدرو كينولين .

١- اسيتيل — ٦- بترويل أمينو — ٤ — ( ٤ — ميثيل فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ — تترا ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ ، ٨ — بنتا ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٦ — ميثوكسى — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٦ — ترای فلورو اسيتيل أمينـــو — ٤ — ( ٤ — ميثيل فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٦ — ترای فلورو اسيتيل أمينـــو — ٤ — فينيـــل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تتـــرا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ،

١- اسيتيل — ٤ — ( ٤ — كلورو فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ — تترا ميثيل كينولين ، و

١- اسيتيل — ٤ — ( ٤ — برومو فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ — تترا ميثيل كينولين .

وتشتمل هذه التركيبات على سبيل المثال على تركيبات مناسبة للتناول عن طريق الفم أو تحت اللسان أو تحت الجلد أو فى الوريد أو فى العضل أو موضعياً أو عن طريق الشرج ومـــا شـــابه ذلك ، وكلها فى صور وحدة جرعة للأعطاء .

ويمكن بالنسبة للتناول عن طريق الفم تقديم المكون الفعال كوحدات منفصلة ، مثل الأقـــراص أو الكبسولات أو المساحيق أو الحبيبات أو المحاليل أو المعلقات ، وما شـــابه ذلك .

ويمكن بالنسبة للاعطاء بالحقن أن يتم تقديم التركيبة الصيدلانية للإختراع فى صـــورة وحـــدة جرعة أو فى عبوات متعددة الجرعة ، كسوائل حقن بمقادير محددة سلفاً ، مثل أن يكون ذلك فى قوارير وأمبولات محكمة الغلق ويمكن أيضاً تخزينها فى حـــالة ( التجفيف بالتجميد ) مجففة ومجمدة وتحتاج فقط لإضافة مادة حاملة سائلة معقمة ، مثل الماء قبل الاستعمال .

وبالخلط مع هذه المواد المساعدة المقبولة صيدلانيا ، مثلما هو مذكور على ســـبيل المثـــال فى المرجع القياسى ،

Gennaro, A.R. et al., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing)

يمكن ضغط العامل الفعال فى صورة وحدات جرعة صلبة ، مثل الحبوب أو الأقراص أو معالجته فى كبسولات أو تحاميل . ويمكن بواسطة سوائل مقبولة صيدلانياً وضع العامل الفعال كتركيبة سائلة ، كمستحضر للحقن على سبيل المثال على شكل محلول أو معلق أو مستحلب أو كرش مثل الرش الأنفى .

ولعمل وحدات الجرعات الصلبة ، يتوقع إستخدام إضافات تقليدية مثل المواد المالئة والمواد الملونة ومواد رابطة بوليمرية وما شابه ذلك . ويمكن بشكل عام إستخدام أى إضافة مقبولة صيدلانياً لا تتدخل بوظيفة المركبات الفعالة . وتشتمل المواد الحاملة المناسبة الذى يمكن معها إعطاء العامل الفعال للإختراع كتركيبات صلبة على لاكتوز ونشا ومشتقات سليولوزية وما شابه ذلك أو خلائط منها تستخدم بمقادير مناسبة . ويمكن بالنسبة للاعطاء بالحقن أن يتم إستخدام معلقات مائية ومحاليل ملحية إسوية التوتر ومحاليل معقمة قابلة للحقن تحتوى على مواد تشتيت مقبولة صيدلانياً و/أو عوامل ترطيب مثل بروبيلين جليكول أو بيوتلين جليكول .

ويشتمل الإختراع أيضاً على تركيبة صيدلانية مثلما تم ذكر ذلك سابقاً بالأتتلاف مع مادة تعبئة مناسبة للتركيبة المذكورة ، وتتضمن مادة التعبئة المذكورة تعليمات لاستخدام التركيبة مثلما سبق ذكر ذلك .

ويمكن أيضاً اعطاء مشتقات التترا هيدرو كينولين للإختراع فى صورة وسائل صيدلانية قابلة للزراعة ، تتكون من قلب به المادة الفعالة ، مغلف بغشاء لتنظيم معدل الأنبعاث . ويتم وضع هذه الوسائل المزروعة تحت الجلد أو موضعياً وتقوم بتحرير المكون الفعال بمعدل ثابت تقريباً خلال فترة زمنية طويلة نسبياً ، تتراوح على سبيل المثال من أسابيع إلى سنوات . وتعد طرق تحضير الوسائل الصيدلانية القابلة للزراعة فى حد ذاتها معروفة فى الفن ، مثلما يتم وضعها على سبيل المثال فى البراءة الأوروبية رقم ٠,٣٠٣,٣٠٦ (AKZO Nobel N.V.) .

ويتم بالضرورة إعتماد الجرعة والتدبير الدقيق لتناول المكون الفعال أو التركيبة الصيدلانية له على التأثير العلاجى المطلوب تحقيقه ( علاج العقم أو منع الحمل ) ويمكن لذلك أن يختلف

بإختلاف المركب الخاص وبطريقة التناول وبأختلاف العمر وظروف الحالة الفردية التى يتم إعطاء الدواء لها .

وبشكل عام ، يتطلب الاعطاء عن طريق الحقن جرعات أقل من الطرق الأخرى للاعطاء التى تعتمد كثيراً على الامتصاص . ومع ذلك ، تحتوى الجرعات المعطاة للبشر بشكل مفضل على ٠,٠٠٠١ — ٢٥ ملى جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسم . ويمكن اعطاء الجرعة المطلوبة كجرعة واحدة أو اعطائها كجرعات جزئية متعددة على فترات مناسبة طوال اليوم أو كجرعات يتم اعطائها على فترات يومية مناسبة طوال الدورة الشهرية فى حالة المتلقين الأناث . ويمكن للجرعة بالإضافة إلى تدبير الاعطاء أن تختلف بين والمتلقى من الذكور والمتلقية من الأناث .

وبالتالى ، يمكن إستخدام مركبات الإختراع فى العلاج .

ويكمن مظهر آخر للإختراع فى إستخدام مركب لمشتق تترا هيدرو كينولين لـه الصيغة العامة I لإنتاج الدواء الذى يتم إستخدامه فى علاج اضطرابات سريعة الاستجابة لسبل تحدث عن طريق مستقبل هرمون حث الجريبات FSH ، وبشكل مفضل جداً لعلاج العقم أو لمنع الخصوبة . ويمكن أيضاً إستخدام مركبات الإختراع لعلاج اضطرابات معتمدة على الهرمون مثل سرطان الثدى وسرطان البروستاتا وداء البطانة الرحمية .

## الوصف التفصيلي

ويتم إيضاح الإختراع بالأمثلة التالية :

**الأمثلة :**

**مثال رقم (١) :**

١- اسيتيل — ٦ — ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

(أ) ٦- ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو — ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من N — Boc — ١ ، ٤ — فينيلين داى أمين ( ٥ جرام ) ويود (١,٣ جرام ) فى أكسيد ميسيتيل ( ٢٥ ملى لتر ) عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ساعتين . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على AL2O3 ( الومينا B ، act. III ) فى هيبتان / داى كلورو ميثان = ٢/٨ كسائل للتصفية التتابعية .

٥ الناتج : ٢,٩ جرام .

MS - ESI : $[M+H]^+ = 289.2$ ;

(ب) ١- اسيتيل — ٦ — ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو — ١ ، ٢- داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم نقطة نقطة إضافة كلوريد اسيتيل ( ١١,١ ملى لتر ) وهيدريد أسيتيك (١١,١ ملى ١٠ لتر ) إلى محلول من ٦- ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو — ١ ، ٢ - داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (٨,٥ جرام ) فى بيريدين (٢٢ ملى لتر ) وداى كلورو ميثان (٢١٢ ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم غسيل خليط التفاعل بإستخدام حمض هيدروكلوريك بتركيز ٢ مولر ثم ماء . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( بإستخدام كبريتات مغنيسيوم ) وترشيحها وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على ١٥ سيليكا جل فى هيبتان / اسيتات اثيل = ٢/٨ ( حجم /حجم) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٦,٧ جرام ،

MS-ESI: $[M+H]^+ = 331.2$ ;

(ج) ١- اسيتيل — ٦ — أمينو — ٤ — فينيل - ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- ترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

٢٠ تم تقليب خليط من ١- اسيتيل — ٦ — ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو — ٢ ، ٢ ، ٤- ترای ميثيل — ١ ، ٢ - داى هيدرو كينولين (٢,٤ جرام ) وثالث كلوريد الألومنيوم (٩,٥ جرام ) فى بترين (١٥٠ ملى لتر ) عند ٧٠ درجة مئوية لمدة ساعة واحدة . وتم تبريد خليط التفاعل ( حتى درجة صفر مئوية ) واخماده بالماء وتم بالإضافة إلى ذلك إضافة محلول من

هيدروكسيد الصوديوم ( الصودا الكاوية ) بتركيز ٢ مولر . وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها على كبريتات مغنيسيوم وترشيحها وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سليكا جل فى هيبتان / اسيتات اثيل = ٢/٨ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ١,٦ جرام ،

MS-ESI: $[M+H]^+ = 309.2$ ;

(د) ١- اسيتيل – ٦ – ( t – بيتوكسى كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل - ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل - ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٢٠ ملى جرام ) ، و $(Boc)_2O$ ( ٣٠ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٠ ميكرو لتر (µl) ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٤ ملى لتر ) عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى داى كلوروميثان / ميثانول = ١/صفر أو أكبر من أو يساوى ٥/٩٥ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٨ ملى جرام .

MS-ESI: $[M+H]^+ = 409.2$ ;

**مثال رقم (٢) :**

٦- أمينو – ١ – بيوتيريل – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ٦ – ( t – بيتوكسى كربونيل ) أمينو – ١ – بيوتيريل – ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم نقطة نقطة إضافية كلوريد بيوتيريل (١٨٥ ميكرو لتر ) إلى محلول من ٦- (t – بيتوكسى كربونيل ) أمينو –١ ، ٢ – داى هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٥٠ ملى

جـــرام ) ومقـــدار تحفيزى من N ، N — داى ميثيـــل أمينـــو بيريدين فى بيريدين ( ٤ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ . وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إثيل وغسيله بماء . وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها ( على كبريتات مغنيـــسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتـــان / اسيتات إثيل = ١ / صفر يساوى أو أكبر من ٣/٧ ( حجم / حجـــم ) كـــسائل للتـــصفية التتابعية .

(ب) ٦- أمينو — ١ — بيوتيريل — ٤ — فينيل —١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيـــدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- بيوتيريل — ٦ — ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينـــو — ١ ، ٢ — — داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (٤٧ ملى جرام ) وثالث كلوريد الألومنيوم (٥٢ ملى جرام ) فى بترين ( ٢ ملى لتر ) عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعات . وتم تبريـــد خليط التفاعل ( إلى صفر درجة مئوية ) واخماده بماء ، وبالإضافة إلى ذلك ، تمت إضافة محلول من هيدروكسيد الصوديوم بتركيز ٢ مولر. وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها على كبريتات مغنيسيوم وتركيزها فى الفراغ . وتم تنقية المتبقى بواسطة HpLC تحضيرى .

الناتج : ١٠ ملى جرام .

MS-ESI: $[M+H]^+ = 337.2$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ )= ٦,٩٧ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٣) :**

١- اسيتيل — ٦ — أمينو — ٤ — ( ٤ — كلورو فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتل — ٦ ( t — بيتوكسى كربونيـــل ) أمينـــو — ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ( ٢٥ ملى جرام ) وثالث كلوريد الألومنيـــوم

(٣٥ ملى جرام ) فى كلورو بترين ( ٢ ملى لتر ) لمدة ساعة واحدة . وتم اخماد خليط التفاعل بماء وتم بالإضافة إلى ذلك إضافة محلول من هيدروكسيد صوديوم بتركيز ٢ مولر وأسيتات إيثل . وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها على كبريتات مغنيسيوم وتركيزها فى الفراغ .

الناتج : ٢٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 343.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل ( HPLC ):

زمن الاحتجاز Rt = ٦,١٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – ( ٤ – فلورو فينيل ) – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel - Crafts لفلورو بترين ( ٢ ملى لتر ) بإستخدام ١- أسيتل – ٦ – ( t – بيتوكسى كربونيل ) أمينو – ١ ، ٢- داى هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٥ ملى جرام ) فى وجود ثالث كلوريد الألومنيوم ( ٣٥ ملى جرام ) طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣) .

الناتج : ١٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ =327.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٥,٦٣ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٥) :**

١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٤- (٤- تولويل) – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel - Crafts لتولوين ( ٢ ملى لتر ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – ( t – بيتوكسى كربونيل ) أمينو – ١ ، ٢ – داى هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٥ ملى جرام ) فى وجود ثالث كلوريد الصوديوم ( ٣٥ ملى جرام )، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣) .

الناتج : ٢٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ =323.2 ;

**مثال رقم (٦) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – كلورو بتزويل ) أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ١٠ ملى جرام ) و ٤- كلورو بتزويل كلوريد ( ١١ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ميكرو لتر) فى ترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ ، وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إيثل وغسيله بإستخدام حمض هيدروكلوريك ٠,٥ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلول ملحى .وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكاجل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١/صفر أو يساوى أو أكبر من صفر /١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٩,٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 447.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٦,١٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٧) :**

١- اسيتيل – ٦ – بتروبل أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إدخال مجموعة اسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین (١٠ ملى جرام ) بإستخدام كلوريد بتروبل (٩,١ ملى جرام ) و N ، N ، داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى ترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ١,٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 413.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز (Rt) = ١٠,٠١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٨) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٦ – (٤-[ترای فلوروميثيل] بتروبل ) – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین ( ١٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤- ترای فلورو میثیل بتروبل كلوريد (١٤ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى ترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٨,٩ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ =481.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,٧٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – نترو بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- استيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ،٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤- نترو بتريل كلوريد (١٢ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٨,٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 458.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC ) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,٠٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (١٠) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – (٤- n - بروبيل بتروبل ) أمينو –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ –أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤ – n – بروبيل بتروبل كلوريد (١٢ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٦,٧ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 455.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( $R_t$ ) = ١١,١٩ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (١١) :**

١- اسيتيل – ٦ - ( ٣- برومو – ٢ ، ٦ – داى ميثوكسى بتروبل ) أمينو – ٤- فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ - ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ـ ( ٣٥ ملى جرام ) وحمض ٣- برومـــو – ٢ ، ٦ – داى ميثوكسى بترويك (٢٣ ملى جرام ) و ٥- ( ٧ – ازا بترو ترايا زول – ١ – يل ) – N ، N ، N´ ، N´ – تترا ميثيل يورونيوم هكسا فلورو فوسفـــات (HATU) (٦٨ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إثيل أمين ( ٣٢ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٤ ملى لتر) لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ ، وتم إذابة المتبقـــى فى اســـيتات إثيـــل وغسيله بإستخدام حمض هيدروكلوريك بتركيز ٠,٥ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلول ملحى . وتم تخفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف فى سيليكا جـــل فى هيبتـــان / أسيتات إيثل = ١/صفر أو يساوى أو أكبر من صفر / ١ (حجم/حجم ) كسائل للتـــصفية التتابعية .

الناتج : ٢٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 551.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٣,٧٥ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (١٢) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٤- فينيل بترويل ) أمينـــو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، تتـــرا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١١ ملی جرام ) بإستخدام ٤- بـــای فينيـــل كربونيل كلوريد ( ١٦ ملی جرام ) و N ، N – دای أيـــزو بروبيـــل إيثـــل أمـــين ( ٢٢ ميكـــرولتر ) فی تترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فی المثـــال رقـــم (٦) .

الناتج : ١ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 489.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١١,٦٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (١٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – [ ٤- كلورو فينيل ] بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – أيودو بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٣٠٠ ملی جرام ) و ٤ – أيودو بترويل كلـــوريد ( ٥٢٠ ملی جرام ) ومقدار تحفيزی من N ، N – دالای ميثيل أمينـــو بيريدين فی بيريدين (٤ ملی لتر ) لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فی الفراغ وتم إذابة المتبقی فی أســـيتات إيثل وغسيله بإستخدام بيكربونات صوديوم مائية مشبعة ثم ماء ثم محلول ملحی . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( علی كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فی الفراغ .

الناتج : ٤٦٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 539.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,٩٨ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – [ ٤- كلورو فينيل ] بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خيط من ١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – أيودو بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٢٥ ملى جرام ) وحمض ٤- كلورو بترين بورونيك (٢٢ ملى جرام ) وفلوريد سيزيوم ( ١٤ ملى جرام ) وترای فينيل فوسفين ( ٥ ملى جرام ) وتريس ( داى بتريليدين أسيتون ) داى بالاديوم (O) (٤,٣ ملى جرام ) فى داى ميثوكسى إيثان / إيثانول ٤ : ١ ( ٥ ملى لتر ) لمدة ١٥ دقيقة ، أثناء إدخال فقاعات النتروجين فى المحلول . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ بعد ثلاثة ساعات ، عند ٨٠ درجة مئوية ، وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إيثل ثم غسيله بإستخدام حمض هيدرو كلوريك بتركيز ٠,٥ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلول ملحى . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١ / صفر أو يساوى أو أكبر من صفر / ١ (حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ١٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 523.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٤,٤٠ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (١٤) :**

١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ٦ — ( ٤ — [ ٣- بيريديل ] بترويل ) أمينـــو - ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إجراء اقتران متبادل بطريقة سوزوكى SUZUKI لـــ ١- اســـيتيل — ٦ — ( ٤- أيـــودو بترويل ) أمينو — ٤ — فينيل ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — تـــرای ميثيـــل كينولين (٢٥ ملى جرام ) واستر ١ ، ٣ — بروبان دايول حلقى لحمـــض بيريـــدين — ٣ — بورونيك ( ٢٣ ملى جرام ) وفلوريد سيزيوم (١٤ ملى جرام ) وترای فينيـــل فوسفين ( ٥ ملى جرام ) وتريس ( داى بتريليدين أسيتون ) داى بالاديوم (O) (٤,٣ ملى جرام ) فى داى إيثوكسى إيثان / إيثانول ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ٥ ملى لتر ) طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١٣) .

الناتج : ١٧ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 490.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٧,١١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (١٥) :**

١- اسيتيل — ٦ —فينيل — ٦ — ( ٢- فينيل — ٥ — ميثوكسى بترويل ) أمينـــو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل — ٦ ( ٢- برومو — ٥ — ميثوكسى بترويل ) أمينـــو-٤ فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـــ ١- اسيتيل- ٦ - أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (٢٥ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٢- برومو — ٥ — ميثوكسى بترويك (٢١ ملى جرام ) فى وجود HATU ( ٦٨ ملى جـــرام ) و N ، N — داى

أيزو بروبيل أمين ( ٣٢ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان (٤ ملى لتر ) ، طبقـاً للطريقـة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٣١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 521.4$ ;

٥ **الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :**

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٣,٧٤ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) )

(ب) ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- فينيل – ٥ – ميثوكسى بتروبل ) أمينـو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء اقتران متبادل بطريقة سوزوكى لـ ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- برومو ١٠ – ٥ – ميثوكسى بتروبل ) أمينـو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٣٠ ملى جرام ) وحمض بترين بورونيك ( ٢٥ ملى جرام ) وفلوريد سيزيوم ( ٢١ ملى جـرام ) ، وترای فينيل فوسفين ( ٧ ملى جـرام ) وتـريس ( داى بتريليـدين أسيتون ) داى بالاديوم (O) ( ٦ ملى جرام ) فى داى ميثوكسى إيثان / إيثانول بنسبة ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ٥ ملى لتر ) طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١٣) .

١٥ الناتج : ٢٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 519.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,٨٧ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (١٦) :**

٢٠ ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- فينيل – ٣ – ميثيل بتروبل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- برومو – ٣ – ميثيل بترويل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف ١- اسيتيل ٦ - أمينو – ٤ فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٢٥ ملی جرام ) بإستخدام حمض ٢ – برومو – ٣ – ميثيل بترويك (١٩ ملی جرام ) فی وجود HATU (٦٨ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين (٣٢ ميكرو لتر ) فی دای كلورو ميثان ( ٤ ملی لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فی المثال رقم (١١) .

الناتج : ١٦,٣ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 505.2 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٣,٨٠ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

(ب) ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- فينيل – ٣ – ميثيل بترويل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء اقتران متبادل بطريقة سوزوكی SUZUKI لـ ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( ٢- برومو – ٣ – ميثيل بترويل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٦ ملی جرام ) وحمض بترين بورونيك (٢٥ ملی جرام ) وفلوريد سيزيوم (٢١ ملی جرام ) وترای فينيل فوسفين ( ٧ ملی جرام ) وتريس ( دای بتريليدين أسيتون ) دای بالاديوم (O) ( ٦ ملی جرام ) فی دای ميثوكسی إيثان / إيثانول بنسبة ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ٥ ملی جرام ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فی المثال رقم (١٣) .

الناتج : ٤,٩ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 503.3 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( $R_t$ ) = ٤,٦١ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (١٧) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو – ٦ – (الفا (α) -تولوين سلفونيل ) أمينو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة سلفونيل إلى ١- اسيتيل –٦ – أمينو ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام الفا – تولوين سلفونيل كلوريد (١٢ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ملی لتر ) فی ترا هيدرو فيوران ( ٢٥ ملی لتر ) ، طبقا لطريقة إدخال مجموعة الأسيل المذكورة فی المثال رقم (٦) .

الناتج : ٩,٨ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 463.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( $R_t$ ) = ٩,٤٩ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (١٨) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ – ( فينيل أمينو كربونيل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ١٠ ملی جرام ) وفينيل أيزو سيانات ( ٨ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ميكرو لتر ) فی ترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز التفاعل فی الفراغ ، وتم إذابة المتبقی فی أسيتات إيثل وغسيله بإستخدام حمض هيدرو كلوريك بتركيز ٠,٥ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلول ملحی . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( علی كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فی الفراغ . وتم إدخال المتبقی إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فی

هيبتان / أسيتات إيثل = ١/صفر أو يساوى أو أكبر من صفر/١ (حجم/ حجم) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٣,٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 428.4 ;

٥ الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( $R_t$ ) = ١٠,٣٩ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (١٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( t – بيوتيل أمينو ثيو كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

١٠ تم تكوين ثيو يوريا من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام أيزو سيانات بيوتيل ثلاثى (٧,٥ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرفيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١٨) .

الناتج : ٠,٥٠ ملى جرام .

١٥ MS -ESI: $[M+H]^+$ = 424.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( $R_t$ ) = ٥,٩٠ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٠) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( t – بيوتيل أمينو ثيو كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ،

٢٠ ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين فلورو حمض أسيتك

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ –أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) و ٤ ( t - بيوتيل ) بتريل

كلوريد (٦,٥ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل أمين ( ١٠ ميكرو لتـــر ) فى تتـــرا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إيثل وغسيله بإستخدام حمض هيدروكلوريك بتركيـــز ٠,٥ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلـــول ملحـــى . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقـــى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١/صفر أو تساوى أو أكبر من صفر / ١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية

الناتج : ٣,١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 455.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ١٠ دقائق ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٢١) :**

١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ٦ - ( ٣- فينيل بروبيونيل ) أمينو – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تتـــرا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة إسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ - فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جـــرام ) بإســـتخدام ٣ - فينيـــل بروبيونيل كلوريد (١١ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكـــرو لتر) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكـــورة فى المثال رقـــم (٦) .

الناتج : ١,٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 441.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ( Rt ) = ١٠,٢٥ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٢) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- فيورويل ) أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام ٢- فيوروي ـــل كلوريد (٨,٥ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتـــر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٧,٧ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 403.4$;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٨,٩١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( أيزو فاليريل ) أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ –أمينو – ٤ – فينيـــــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام أيزو فاليريـــل كلوريد (٧,٨ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثـــل أمين (٢٢ ميكرو لتـــر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٥,٣ ملى جرام . MS -ESI: $[M+H]^+ = 393.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٩,٣٥ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٣ - [ أدامنتان – ١ – يل ] بروبيونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام ٣ – (أدامنتان – ١ – يل ) حمض بروبيونيك ( ١٠ ملی جرام ) ] فی وجود HATU ( ٢٥ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فی دای كلورو ميثان ( ١ ملی لتر ) طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (١١) .

الناتج : ٦,٧ ملی جرام

MS -ESI: $[M+H]^+ = 499.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٢,٤٣ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٢٥) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( إثيل مالونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٥٠ ملی جرام ) بإستخدام إيثل مالونيل كلوريد (١٤٧ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين (٣١٤ ميكرو لتر ) فی تترا هيدرو فيوران ( ٨ ملی لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٦) .

الناتج : ١٦٣ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 423.2$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٨,٤٨ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٦) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( [ ٤ – ميثوكسى بتروبل أمينو ] كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – ( هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم نقطة إضافة محلول هيدروكسيد صوديوم ( صودا كاوية ) بتركيز ٢ مولر إلى محلول مقلّب من ١- اسيتيل – ٦ – ( إيثل مالونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٦١ ملى جرام ) فى داى أوكسان / ماء بنسبة ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ١٢ ملى لتر ) حتى أس هيدروجينى ١٤ . وبعد التقليب لمدة ثلاث ساعات ونصف ، تم صب خليط التفاعل فى ماء وإستخلاصه بإستخدام أسيتات إثيل عند أس هيدروجينى ٢ . وتم غسيل الطبقة العضوية بإستخدام ماء ثم محلول ملحى وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ .

الناتج : ١٦٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 395.2 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٧,٤٣ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( [ ٤ – ميثوكسى بتريل أمينو ] كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـ ٤- ميثوكسى بتريل أمين ( ٥,٢ ملى جرام ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – ( هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ - فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) ، فى وجود HATU ( ١٩

ملى جرام ) و N ، N — داى أيزو بروبيل إثيل أمين ( ١٦ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٧,٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 514.4$ ;

٥ الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٨,٨٠ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٧) :**

١- اسيتيل — ٦ — ( [ إيثوكسى كربونيل ميثيل أمينو ] كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

١٠ تم تكثيف استر جليسين إيثل — حمض هيدرو كلوريك ( ٥,٣ ملى جرام ) بإستخدام ١- اسيتيل — ٦ — ( هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) فى وجود HATU (١٩ ملى جرام ) و N ، N — داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ١٦ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

١٥ الناتج : ٤,٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 480.6$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٧,٩٤ دقيقة ( الطريقة رقم (١) )

**مثال رقم (٢٨) :**

٢٠ ١- اسيتيل — ٦ — ( N — إيثل — N — بنزيل أمينو ] كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف N – إثيل بتريل أمين (٥,٢ ملى جرام ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) ، فى وجود HATU ( ١٩ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ١٦ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران (٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٧,٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 512.6 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٩,٣٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٢٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( [ ٢ ، ٤ – داى فلورو بتريل أمينو ] ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – ( برومو اسيتيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٣٠ ملى جرام ) بإستخدام برومواسيتيل كلوروايد ( ٦٩ ميكرو لتر ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ١٢١ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ١٠ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ١٥١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 431.2 ;

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( [ ٢ ، ٤ – داى فلورو بتريل أمينو ] ميثيل كربونيل ) – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – ( برومو اسيتيل ) أمينـــو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین ( ١٠ ملی جرام ) ، و ٢ ، ٤ – دای فلورو بتریل أمین ( ٦ ملی جرام ) و N ، N – دای أیزو بروبیل إثیل أمین ( ١٠ میکرو لتر ) فی دای أوکسان ( ٢ ملی لتر ) عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فی الفراغ وتم إدخال المتبقی إلی الکروما توجراف علی سیلیکا جل فی دای کلـــورو میثان / میثانول = ١ / صفر أو یساوی أو أکبر من ٥/٩٥ (حجم / حجم ) کسائل للتصفیة التتابعیة .

الناتج : ٥,٥ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 492.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٦,٧٤ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ).

**مثال رقم (٣٠) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( [ ٤ - {١- فينيل{ - ببرازينيل] ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إدخال مجموعة N- الكيل لـــ ١- فينيل ببرازين (٧ ميكرو لتر ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – ( برومو اسيتيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيـــدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین ( ١٠ ملی جرام ) و N ، N – دای أیزو بروبیل ایثـــل أمـــین ( ١٠ میکرو لتر ) فی دای أوکسان ( ٢ ملی لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٢٩) .

الناتج : ٨,٤ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 511.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٧,٠١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣١) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( [ N - مورفولينو ] ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة N- الكيل لمورفولينو ( ٤ ميكرو لتر ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – (برومو اسيتيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ١٠ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٩ ميكرو لتر ) فی دای كلورو ميثان ( ٢ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٢٩) .

**الناتج :** ١٠ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 436.4$ ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٥,٦٤ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٢) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – ثيوفين ميثيل أمينو )كربونيل – ٤ - فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) أستر ميثيل لحمض ١ ، ٢ – دای هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل – كينولين – ٦ – الكربوكسيلی

تم إجراء تفاعل سكروب Skraup لميثيل – ٤ – أمينو بنزوات ( ٥ جرام ) ويود ( ١,٧ جرام ) فی أكسيد ميسيتيل (٢٥ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (١) .

**الناتج :** ٢,٣ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 232.2$ ;

(ب) استر ميثيل لحمض ١- اسيتيل – ١ ، ٢ – دای هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ ترای ميثيل كينولين – ٦ – الكربوكسيلی

تم تقليب خليط من استر ميثيل لحمض ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤- ترای ميثيل كونيولين — ٦ — الكربوكسيلى ( ٢,٣ جرام ) ومقدار تحفيزى من N، N — داى ميثيل أمينو بيريدين فى أسيتك انهيدريد ( ٦٠ ملى لتر ) عند ١٠٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة . وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ ، وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إيثل ثم غسيله بماء ثم محلول ملحى . وتم تجفيف الطبقةالعضوية (على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل تساوى ١ / ١ أو أكبر من أو تساوى ١ / ٩ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٢,٣ جرام .

(ج) استر ميثيل لحمض ١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين — ٦- الكربوكسيلى

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel - Crafts لبترين ( ٦٠ ملى لتر ) بإستخدام استر ميثيل لحمض ١- اسيتيل— ١ ، ٢ — داى هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين — ٦- الكربوكسيلى (٢,٣ جرام ) فى وجود ثالث كلوريد الألومنيوم ( ٤,٤ جرام ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣) .

الناتج : ١,٢ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 352.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) =٩,٧٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

(د) حمض ١- اسيتيل —٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين - ٦ — الكربوكسيلى

تم نقطة نقطة إضافية محلول هيدروكسيد صوديوم بتركيز ٢ مولر إلى محلول متقلب من استر ميثيل حمض ١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين - ٦ — الكربوكسيلى (١,٢ جرام ) فى داى أوكسان / ماء بنسبة ٤ :

١ ( حجم / حجم ) ( ٥٠ ملى لتر ) حتى أس هيدروجينى ١٢ . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم صب خليط التفاعل من ماء وإستخلاصه بإستخدام أسيتات إيثل عند أس هيدروجينى ٢ . وتم غسيل الطبقة العضوية بإستخدام ماء ثم محلول ملحى وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ .

٥ الناتج : ٨٩١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 338.2$ ;

(هـ) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- ثيوفين ميثيل أمينو ) كربونيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف ٢- ثيوفين ميثيل أمين ( ٥ ملى جرام ) بإستخدام حمض ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين – ٦ – الكربوكسيلى ( ١٠ ملى جرام ) فى وجود HATU ( ٢٣ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (١٩ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 433.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٩,٢٨ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – (٢- [ ٤- ميثوكسى فينيل ] إيثل أمينو ) كربونيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف ٢-(٤- ميثوكسى فينيل ) إيثل أمين ( ٦,١ ملى جرام ) بإستخدام حمض ١- اسيتيل– ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين – ٦ – الكربوكسيلى ( ١٠ ملى جرام ) ، فى وجود HATU ( ٢٣ ملى جرام ) و N ، N

– داى أيزو بروبيل إثيل أمين ( ١٩ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثـــان ( ٢ ملى لتـــر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٩,٩ ملى جرام

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 457.4;

٥ الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٩,٣٤ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٣- أيزو بروبكسى بروبيل أمينو ) كربونيـــل – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

١٠ تم تكثيف ٣- أيزو بروبكسى بروبيل أمين (٥,٢ ملى جرام ) بإستخدام حمض ١- اسيتيل – ٤ - فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينـــولين – ٦ – الكربوكسيلى (١٠ ملى جرام ) فى وجود HATU ( ٢٣ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ١٩ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٢ ملى لتر ) ، طبقـــا للطريقـــة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

١٥ الناتج : ٨,٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 437.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٨,٨٠ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٥) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- [ ميثيل ثيو ] إثيل أمينو ) كربونيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف ٢- ( ميثيل ثيو ) إثيل أمين ( ٤,١ ملى جرام ) بإستخدام حمض ١- اسيتيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين – ٦ – الكربوكسيلى ( ١٠ ملى جرام ) ، فى وجود HATU (٢٣ ملى جرام ) و N ، N- داى أيزو بروبيل إيثل أمين (١٩ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ١٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 411.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٣,٣٣ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٣٦) :**

١- أسيتيل – ٦ – ( ٤- ميثوكسى بنزيل أوكسى ) كربونيل – ٤ - فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تكثيف كحول ٤ – ميثوكسى بنزيل ( ٦,٢ ملى جرام ) بإستخدام حمض ١- اسيتيل– ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين - ٦ – الكربوكسيلى ( ١٠ ملى جرام ) فى وجود HATU ( ٢٣ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ١٩ ميكرو لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٧,٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 458.4$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٣,٩٠ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٣٧) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – فينيل بترويل ) أوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٦ – ميثوكسى – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تفاعل سكروب Skraup لـ ٤- أنيسيدين ( ٥ جرام ) ويود (١,٧ جرام ) فى أكسيد ميسيتيل ( ٢٥ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١) .

الناتج : ٢,٣ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 204.2$ ;

(ب) ١- اسيتيل– ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – داى هيدرو – ٦ – ميثوكسى –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم نقطة نقطة إضافة كلوريد اسيتيل ( ٨ ملى لتر ) إلى محلول مبرد ( حتى صفر درجة مئوية ) من ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٦- ميثوكسى –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١,٧ جرام ) ومقدار تحفيزى من N ، N – داى ميثيل أمينو بيريدين فى بيريدين ( ٦٠ ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ . وتم إذابة المتبقى فى داى كلورو ميثان وغسيله بإستخدام حمض هيدروكلوريك بتركيز ١ مولر ثم ماء ثم بيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء ثم محلول ملحى . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى داى كلورو ميثان كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ١,٨ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 246.2$;

(ج) ١- اسيتيل — ٦ — ميثوكسى — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel-Craft لبنزين ( ٢٥ ملى لتر ) بإستخدام ١- اسيتيل — ١ ، ٢ — داى هيدرو — ٦ — ميثوكسى —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (١,٨ ) جرام فى ثالث كلوريد الألومنيوم ( ٣ جرام ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣) .

الناتج : ١,٩ جرام .

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز (Rt ) = ٩,٦٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

(د) ١- اسيتيل — ٦ هيدروكسى - ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم نقطة نقطة إضافة ثلاثى بروميد البورون (١,٣٠ ملى لتر ) إلى محلول مبرد ( حتى صفر درجة مئوية ) من ١- اسيتيل — ٦ — ميثوكسى — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (٠,٩ جرام ) فى داى كلورو ميثان ( ٧٥ ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم صب خليط التفاعل فى ماء و استخلاصه بإستخدام أسيتات إثيل . وتم غسيل الطبقة العضوية بماء وبيكربونات صوديوم مائية بتركيز ٥% وماء و تجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ .

الناتج : ٩٥٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 310.2;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٨,٤١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

(هـ) ١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ٦- ( ٤ — فينيل بترويل ) أوكسى — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – هيدروكسى – ٤- فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤- بـــای فينيل كربونيل كلوريد ( ١٤ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثـــل أمـــين (٢٨ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦).

٥ **الناتج** : ٨,٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 490.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$ ) = ١٢,٨١دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٨)** :

١٠ ١- اسيتيل – ٦ – ( t- بيوتيل اسيتيل ) أوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تتـــرا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – هيدروكسى – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام t – بيوتيل اسيتيل كلوريد (٩ ميكرو لتر ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إثيل أمين ( ٢٨ ميكرو لتر ) فى

١٥ تترا هيدرو فيوران (١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثـــال رقـــم (٦) .

**الناتج** : ٣,٩ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 408.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$ ) = ١١,٢٨ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٣٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( سيكلو بروبيل ميثيل ) أوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم تقليب خليط من ١- اسيتيل – ٦ – هيدروكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٠ ملى جرام ) ، وكربونات سيزيوم ( ٦٣ ملى جرام ) ، وتترا بيوتيل أمونيوم بروميد ( ٢٩ ملى جرام ) ، وكلورو ميثيل سيكلو بروبان (٨,٤ ميكرو لتر ) فى أسيتو نيتريل (١ ملى لتر ) عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة. وتم تركيز خليط التفاعل فى الفراغ وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتان إيثل = ١ / صفر أو أكبر من أو يساوى ٤/٦ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ١٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 364.2 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ١٠,٧٣ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٤٠)**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٣ – بيريديل ميثيل ) أوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة إلى ١- اسيتيل – ٦ – هيدروكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٣- بيكوليل كلوريد – حمض هيدروكلوريك (١٢ ملى جرام ) ، وكربونات سيزيوم (٦٣ ملى جرام ) وتترا بيوتيل أمونيوم بروميد ( ٣٠ ملى جرام ) أسيتو نيتريل ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣٩) .

الناتج : ١٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 401.2$ ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٨,٤٠ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٤١) :**

١- اسيتيل – ٦ – إثيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٦ – إيثل – ٢ ، ٢ ، ٤ ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تفاعل سكروب Skraup لـ P – إيثل انيلين ( ١ جرام ) ويود ( ٠,٣٤ جرام ) فى أكسيد ميسيتيل ( ٥ ملى لتر ) طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١) .

الناتج : ٨٠٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 202.2$ ;

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – إيثل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٦ – إيثل ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٨٠٠ ملى جرام ) بإستخدام اسيتيل كلوريد (٣,٥ ملى لتر ) ومقدار تحفيزى من N ، N – داى ميثيل أمينو بيريدين فى بيريدين (٢٥ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣٧) .

الناتج : ٤١٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 244.2$;

(ج) ١- اسيتيل – ٦ – إثيل – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel - Crafts لبنزين ( ١٠ ملى لتر ) بإستخدام ١- اسيتيل – ٦ – إثيل –١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین (٤٠ ملى جرام ) فى وجود ثالث كلوريد الألومنيوم (٧١٠ ملى جرام ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣) .

الناتج : ٤٠٧ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 322.4 ;

**مثال رقم (٤٢) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ١ ، ١- باى فينيل ) – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – أيودو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم نقطة نقطة إضافة محلول نتريت صوديوم (٣١ ملى جرام ) إلى محلول مبرد ( حتى صفر درجة مئوية ) من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین ( ١٢٨ ملى جرام ) وحمض كبريتيك (٨٢ ملى جرام ) فى ماء ( ٢ ملى لتر ) . وبعد التقليب عند صفر درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة ، تمت إضافة محلول يوديد بوتاسيوم (١٠٥ ملى جرام ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، تم صب خليط التفاعل فى داى كلورو ميثان . وتم فصل الطبقة العضوية وغسيلها بإستخدام ثيو كبريتات صوديوم مائية بتركيز ٥% ثم ماء وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ .

الناتج : ١٦٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 420.0 ;

**(ب)** ١- اسيتيل – ٦ – ( ١ ، ١ - باى فينيل- يل ) – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إجراء إقتران متبادل بطريقة سوزوكى Suzuki لـــ ١ -١- اسيتيل – ٦ – أيودو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيـــدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین ( ٢٠ ملـــى جرام ) وحمض (١ ، ١ – باى فينيل – ٤ – يل ) بورونيـــك ( ٢٢ ملى جرام ) ، وفلوريد سيزيوم (١٥ ملى جرام ) وترای فينيل فوسفين ( ٥ ملى جرام ) وتـــريس ( داى بتريليـــدين أسيتون ) داى بالاديوم (O) (٤,٥ ملى جـــرام ) فى داى ميثوكسى إيثـــان / إيثانول بنسبة ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ٥ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١٣) .

**الناتج :** ١٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 446.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن الاحتجاز** ($R_t$ ) = ٦,٨٤ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٤٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – كلورو فينيل ) – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین

تم إجراء إقتران متبادل بطريقة سوزوكى Suzuki لـــ١- اسيتيل – ٦ – أيودو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای میثیل کینولین (٢٠ ملى جـــرام ) ، وحمض ٤ – كلورو فينيل بورونيك ( ٢٢ ملى جـــرام ) ، وفلوريد سيـــزيوم ( ١٥ ملـــى جرام ) ، وترای فينيل فوسفين (٥ ملى جرام ) وتـــريس ( داى بتريليـــدين أســـتون ) داى بالاديوم ( O ) (٤,٥ ملى جرام ) فى داى ميثوكسى إيثان / إيثانول بنسبة ٤ : ١ ( حجم / حجم ) ( ٥ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١٣) .

**الناتج :** ٨,٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 404.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن الاحتجاز** ($R_t$) = ٥,٩٤ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٤٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

**(أ)** ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ١ ، ٢ – داى هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ ، ٧ – ترای ميثيل كينولين

**تم تقليب** خليط من N – Boc – ٢ – ميثيل – ١ ، ٤ – فنيلين داى أمين (٢,٣ جرام ) ، وكبريتات مغنيسيوم (٦,٣جرام ) ، و ٤ – t بيوتيل كاتيكول ( ١٠٠ ملى جرام ) **ويود** ( ٣٠٠ ملى جرام ) فى أسيتون (١٥ ملى لتر ) مع الارتجاع لمدة ٢٠ ساعة . **وتم تبريد خليط التفاعل** إلى درجة حرارة الغرفة وترشيحه . وتم تركيز ناتج الترشيح فى الفراغ **وتم إدخال المتبقى** إلى الكروماتوجراف على ثانى أكسيد السليكون بإستخدام هيبتان / أسيتات **إيثل** = ١ / صفر أو أكبر من أو تساوى ١/٣ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية . **وتم إدخال** مجموعة أسيل على الناتج ، الذى هو عبارة عن ٦- (t – بيتوكسى كربونيل ) **أمينو** – ١ ، ٢ – داى هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٧ – تترا ميثيل كينولين ، بإستخدام كلوريد **اسيتيل** ( ١ ملى لتر ) فى خليط من بيريدين ( ١ ملى لتر ) وتولوين ( ١٠ ملى لتر ) . **وبعد التقليب** لمدة ساعة واحدة ، تم غسيل خليط التفاعل بإستخدام حمض سيتريك مائى بتركيز ٣% ثم **ماء.** وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . **وتم إدخال** المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١ / **صفر أو أكبر** من أو يساوى ٣ / ١ (حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

**الناتج :** ٣٥٠ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 345.4 ;

**(ب)** ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولين

تم إضافة ثالث كلوريد الألومنيوم ( ٢٦٦ ملى جرام ) إلى محلول مسخن ( حتى ٧٠ درجة مئوية ) من ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ١ ، ٢ – داى هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ ، ٧ – تترا ميثيل كينولين ( ١٠٠ ملى جرام ) فى بنزين ( ١٠ ملى لتر ) . وبعد ٣ ساعات ، تم تبريد الخليط وتركيزه فى الفراغ . وتم إذابة المتبقى فى أسيتات إيثل وغسيله بالماء . وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إدخال المتبقى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١ / صفر أو أكبر من أو يساوى ٣ / ١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

**الناتج :** ٧٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 323.4 ;

**مثال رقم (٤٥) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٤ – فينيل بنزويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – تترا ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ ، ٧ - تترا ميثيل كينولين ( ٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤- باى فينيل كربونيل كلوريد ( ١٠٠ ميكرو جرام ) وبيريدين ( ١٠٠ ملى لتر ) فى تترا هيدرو فيوران (٥ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦).

**الناتج :** ٢٤ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ 503.4 ;

**مثال رقم (٤٦) :**

١- اسيتيل – ٦ – (٤ – فينيل بتزويل ) أمينو – ٨ - ميثوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٨ - ميثوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تفاعل سكروب Skraup لـ N- Boc – ٣- ميثوكسى – ١ ، ٤ – فينيلين داى أمين ( ٤٥٠ ملى جرام ) ، و كبريتات مغنيسيوم ( ١ جرام ) ، و ٤- t – بيوتيل كتاكول (١٠ ملى جرام ) ويود ( ٢٠ ملى جرام ) فى أسيتون ( ١٠ ملى لتر ) ، وألكلة المنتج بإستخدام كلوريد اسيتيل ( ٢٥٠ ميكرو لتر ) وبيريدين ( ٢٥٠ ميكرو لتر ) فى تولوين (١٠ ملى لتر) وألكلة تالية بطريقة Friedel - Crafts بإستخدام ثالث كلوريد الألومنيوم (٢٦٦ ملى جرام ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٤٤) .

الناتج : ٧١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 339.4 ;

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٤- فينيل بتزويل ) أمينو – ٨ – ميثوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى - اسيتيل – ٦ –أمينو – ٨ – ميثوكسى – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٤- باى فينيل كربونيل كلوريد ( ١٠٠ ملى جرام ) وبيريدين ( ١٠٠ ميكرو لتر) فى تترا هيدرو فيوران ( ٥ ملى لتر ) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٢٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 519.4 ;

**مثال رقم (٤٧) :**

**١- اسيتيل — ٦ — ( ٢- فيورويك ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو — ٤ — تولويل —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين**

**تم إدخال** مجموعة أسيل إلى **١- اسيتيل — ٦ — أمينو— ٤ — تولويل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام ٢- فيورويل كلوريد ( ٨,١ ملی جرام ) و N ، N — دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٠ ميكرو لتر) فی تترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٦) .**

**الناتج :** ١٢ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 417.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$ ) = ٤,٩٠ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٤٨) :**

**١- اسيتيل — ٦ — ( ٤ — فينيل بترويل ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٤ — تولويل —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين**

**تم إدخال** مجموعة أسيل إلى **١- اسيتيل — ٦ — أمينو — ٤ — تولويل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام ٤- بای فينيل كربونيل كلوريد ( ١٤ ملی جرام ) و N ، N- دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٠ ميكرو لتر ) فی تترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٦) .**

**الناتج :** ٩,٣ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 503.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$ ) = ٦,٠٨ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٤٩) :**

١- اسيتيل – ٦ –( إثيل مالونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٤- تولويل –٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – تولويل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بأستخدام إيثل مالونيل كلوريد ( ٩,٤ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٠ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

**الناتج :** ١٢ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 437.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٤,٧١ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٥٠) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٣ ، ٥ – داى برومو بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – تراى ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٣ ، ٥ – داى برومو بترويك ( ١٠ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إثيل أمين ( ٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١).

**الناتج :** ١٥,٩ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 470.9 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,١١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥١) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٥ – برومو – ٢ – ميثيل أمينو بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام حمض ٥ – برومو – ٢ – مثيل أمينو بترويك ( ٨,٤ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ميكرو لتر ) فی تترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (١١) .

**الناتج :** ١٣,٢ ملی جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 522.1 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافی لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٨,٩٥ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٢) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٣ ،٤ ، ٥ – ترای ميثوكسی بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو - ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملی جرام ) بإستخدام ٣ ، ٤ ، ٥ – ترای ميثوكسی بترويل كلوريد ( ١٢ ملی جرام ) و N ، N – دای أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فی تترا هيدرو فيوران ( ١ ملی لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فی المثال رقم (٦) .

**الناتج :** ١٤,٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 503.2 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$) = ١١,٢٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – (٣ ، ٥ – داى كلورو – ٢ ، ٦ – داى ميثوكسى بتروبل ) **أمينو** – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

**تم** إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – **تترا** هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٣ ، ٥ – **داى** كلورو – ٢ ، ٦ – داى ميثوكسى بترويك ( ٩ ملى جرام ) و N ، N- **داى** أيزو بروبيل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

**الناتج :** ١٥,١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 541.1 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

**زمن** الاحتجاز ($R_t$) = 10.92 دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ اسيتيل أوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

**تم** إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – **تترا** هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٢-

اسيتيل أوكسى بتروبك (٦ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

**الناتج** : ١,١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 471.2 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ١٤,٣٥ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٥)** :

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – اسيتا ميدو – ٥ – برومو بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٢- اسيتا ميدو – ٥ – برومو بتريك ( ٦ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل أمين (٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر) ، طبقاً للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

**الناتج** : ٢,٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 530.2 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ١٢,٠١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٦)** :

١- اسيتيل – ٦ – ( ٥ – برومو – ٢ – N ، N – داى ميثيل كربامويل بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف HATU لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٥-

برومو ساليسيليك ( ٨ ملى جرام ) و N ، N– داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٢٢ ميكـــرو لتر) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٣ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 580.2 ;

٥ الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٢,٥٣ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٧) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – [ تولويل أوكسى ] بترويل ) أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

١٠ تم إجراء تكثيف HATU لـــ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٠ ملى جرام ) بإستخدام حمض ٢- [ ٤ – تولويل أوكسى ] بترويك ( ٨ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمينو ( ٢٢ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثـــال رقـــم (١١).

١٥ الناتج : ٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 519.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٣,١١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٥٨) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – ميثيل سلفونيل أوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- ميثوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٠,٦٠ جرام ) بإستخدام ٢- ميثوكسى بتروبل كلوريد ( ١ جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين (١,٧ ملى لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٦٠ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٠,٦٥ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 443.4 ;

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – هيدروكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم نقطة نقطة إضافة $BBr_3$ ( ٠,٦٩ ملى لتر ) إلى محلول من ١- اسيتيل – ٦ – (٢ – ميثوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٠,٦٤ جرام ) فى داى كلورو ميثان ( ٤٠ ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ٤ ساعات ، أظهر TLC تحول كامل . وتم إضافة ماء إلى خليط التفاعل وتم إستمرار التقليب لمدة ١٥ دقيقة . وتم غسيل الخليط بإستخدام NaHCo مائى بتركيز ٥% ثم ماء . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ. وتم استخدام المنتج الناتج بدون تنقية إضافية .

الناتج : ٠,٦٢ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 429.4 ;

(ج) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – ميثيل سلفونيل أوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة سلفونيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – هيدروكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٢ ملى جرام ) بإستخدام ميثيل سلفونيل كلوريد (٦,٥ ميكرولتر ) فى بيريدين ( ١ ملى لتر ) . ولقد أظهر تحليل TLC بعد التقليب لمدة ١٦ ساعة التوصل إلى نسبة تحويل أعلى من المنتج . وتم تركيز الخليط ، وتم إذابة المتبقى فى داى كلوروميثان وغسيله بالماء . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم تنقية الناتج الخام بإستخدام ، كروماتوجراف عمود سيليكا جل . التصفية التتابعية : هيبتان / أسيتات إيثل = ٢/٨ ( حجم / حجم ) .

الناتج : ٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 507.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٥,٠٣ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٥٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – [ ٣ ، ٥ – داى ميثيل أيزوكسازول – ٤ – سلفونيل ]أوكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة سلفونيل إلى ١- اسيتيل– ٦ – (٢ – هيدروكسى بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٣ ، ٥ – داى ميثيل أيزوكسازول – ٤ – سلفونيل كلوريد (٢٧ ملى جرام ) فى بيريدين ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٥٨) .

الناتج : ١٤ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 588.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٤,٤٦ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦٠) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- ميثوكسى كربونيل إيثل كربونيل أوكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- هيدروكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٣- كربو ميثوكسى بروبيونيل كلوريد ( ١٤ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٤٠ ميكرو لتر ) فى ترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٢١,٤ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 453.6 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٦,٩٨دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦١) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – [ ٥ – ميثيل أيزوكسازول – ٣ – كربونيل ] أوكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- هيدروكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٥ ملى جرام ) بإستخدام ٥ – ميثيل أيزوكسازول – ٤ – كربونيل كلوريد ( ١٠ ملى جرام ) و

N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٣٠ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

**الناتج :** ٤ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 538.4 ;

٥ **الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٩,٨٤ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦٢) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – [ ٢ – أوكسازوليدينون – ٥ – ميثيل ] أوكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

١٠ تم إجراء ألكلة لـ ١- اسيتيل – ٦ – (٢ – هيدروكسى بترويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٢٠ ملى جرام ) بإستخدام ٥ – كلورو ميثيل – ٢ – أوكسازوليدنيون ( ٧ ملى جرام ) وكربونات سيزيوم (٦٣ ملى جرام ) وترا بيوتيل أمونيوم بروميد ( ٣٠ ملى جرام ) فى أسيتو نيتريل ( ١ ملى لتر) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٣٩) .

١٥ **الناتج :** ٢٥ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 452.4 ;

**الطريقة** فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٨,٢١ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – [ مورفولينو – ٤ – كربونيل ] أوكسى بترول ) أمينـــو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢- هيدروكسى بتروي ـــل) أمينـــو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينـــولين ( ١٥ ملـــى جرام) بإستخدام مورفولينو – ٤ – كربونيل كلوريد ( ١٢ ميكرو لتـــر ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٣٠ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ٥,٤ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 542.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٠,٠٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦٤) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – فينيل أمينو بتروبل ) أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف HATU لـــ ١- اسيتيل – ٦ –أمينو – ٤ – فينيـــل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٥ ملى جرام ) بإستخـــدام حمـــض N ، فينيل أنثرا نيليك ( ٣١ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل ( ٣٣ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١ ملى لتـــر ) ، طبقـــا للطريقـــة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٥,٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 504.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ١٣,٤٢ دقيقة ( الطريقة رقم (١) ) .

**مثال رقم (٦٥) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – بيروليدون – N – إثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل – ٦ – اكريلويل أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إدخال مجموعة أسيل إلى ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٢,٠ جرام ) بإستخدام كلوريد اكريلويل ( ٣٩ ميكرو لتر ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إثيل أمين (٢١,٠ ملى لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ١٠ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦) .

الناتج : ١٣,٠جرام

MS -ESI: $[M+H]^+ = 363.2$ ;

(ب) ١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – بيروليدون – N – إثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إضافة ١- اسيتيل – ٦ – أكريلويل أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ٨ ملى جرام ) فى THF ( ١ ملى لتر) إلى خليط من ٢- بيروليدون (١٩ ملى جرام ) و NaH ( ١٨ ملى جرام ، ٦٠% فى زيت ) فى THF ( ١ ملى لتر ) . وبعد التقليب لمدة ١٨ ساعة ، أظهر تحليل TLC نسبة تحويل أعلى من المنتج . وتم تخفيف الخليط بإستخدام أسيتات إيثل وغسيله بماء ثم حمض هيدروكلوريك بتركيز ٥,٠ عيارى ثم ماء . وتم تجفيف الطبقة العضوية ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها فى الفراغ . وتم إجراء تنقية بكروماتوجراف عمود سيليكا جل ، مع إستخدام هيبتان / أسيتات إيثل = ٢/٨ = ١/١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٤,٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 448.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٤,٥١ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٦٦) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( إيثوكسى إيثوكسى إثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء إضافة بطريقة مايكل Michael لـ ٢- إيثوكسى إيثانول ( ١٩ ملى جرام ) و ١- اسيتيل –٦ – أكريلويل أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٨ ملى جرام ) فى THF ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٦٥) .

الناتج : ١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 453.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٥,٠٣ دقائق ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٦٧) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – بيروليدون – N – ميثوكسى كربونيل ميثيل كربونيل) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـ N- هيدروكسى ميثيل – ٢ – بيروليدون (٢٢ ملى جرام ) و ١- اسيتيل – ٦ – ( هيدروكسى كربونيل إيثل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (١٥ ملى جرام ) فى وجود HATU

(٢٩ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٣٣ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٤,٦ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 478.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٥,٥٣ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٦٨) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( t – بيوتيل كربامويل – N – [ ٢ – إيثوكسى] كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـ t – بيوتيل – N – ( ٢- هيدروكسى إيثل ) كربامات ( ٢٩ ميكرو لتر ) و ١- اسيتيل – ٦ – ( هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ١٥ ملى جرام ) فى وجود HATU (٢٩ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٣٣ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ١١ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 538.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC):

زمن الاحتجاز ($R_t$ ) = ٥,٣٢ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٦٩) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٢ – فيوريل ميثوكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجـــراء تكثيف لكحول فيور فيوريل ( ١٧ ميكـــرو لتـــر ) و ١- اسيتيـــــل – ٦ – (هيدروكسى كربونيل ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيـــل كينولين ( ١٥ ملى جـــرام ) فى وجـــود HATU ( ٢٩ ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٣٣ ميكرو لتر ) فى تترا هيدرو فيوران ( ٢ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٧,١ ملى جرام

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 475.4 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز ($R_t$) = ٥,٣٠ دقيقة ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٧٠) :**

١- اسيتيل – ٦ – (سيكلو بروبيل ميثيل أمينو ميثيل كربونيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة لسيكلو بروبيل ميثيل أمين ( ٤ ميكرو لتر ) بإستخدام ١- اسيتيـــل – ٦ – (برومو اسيتيل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين ( ١٠ملى جرام ) و N ، N – داى أيزو بروبيل أمين ( ١٣ ميكرو لتر) فى داى كلورو ميثان ( ١ ملى لتر ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (٢٩) .

الناتج : ٦,٨ ملى جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 535.6 ;

الطريقة فائقة الأداء للتحليل الكروماتوجرافى لسائل (HPLC) :

زمن الاحتجاز (Rt ) = ٦,٢٩ دقائق ( الطريقة رقم (٢) ) .

**مثال رقم (٧١) :**

١- اسيتيل — ٦ — ( ٢ — ميثوكسى فينيل ) — ٦ — ( ٤ — فينيـــل بتروبل ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

(أ) ١- اسيتيل — ٦ — ( ٤ — فينيل بتروبل ) أمينو— ١ ، ٢ — داى هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إذابة ١- اسيتيل — ٦ — ( t — بيتوكسى كربونيل ) أمينو- ١ ، ٢ — داى هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين ( ١ جرام ) فى خليط من حمض ترای فلورو اسيتيك/ $CH_2Cl_2$ ( ١/١ ، حجم / حجم ، ٢٥ ملى لتر ) وتقليبه لمدة ساعتين . وتم تركيز خليط التفاعـــل فى الفراغ وتخفيفه بإستخدام أسيتات إيثل وغسيله بإستخدام $NaHco_3$ مائية بتركيـــز ٥% . وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها ( على كبريتات مغنيسيوم ) وتركيزها. وتم إذابـــة المتبقـــة فى $CH_2Cl_2$ ( ٢٥ ملى لتر ) و N ، N - داى أيزو بروبيل إيثل أمين (٥,٢ ملى لتر ) وتم إضافة ٤ — فينيل بتروبل كلوريد ( ٢ جرام ) وتم تقليب الخليط لمدة ١٦ ساعة . وتم تركيز الخليط وإدخاله إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إيثل = ١/صفر أو يساوى صفر / ١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتـــابعية .

الناتج : ٠,٦٣ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 411.2$ ;

(ب) ١- اسيتيل — ٤ — ( ٢ — ميثوكسى فينيل ) — ٦ — ( ٤- فينيل بتروبل ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين و ١- اسيتيل — ٤ — ( ٤ — ميثوكسى فينيل ) — ٦ — ( ٤- فينيل بتروبل ) أمينـــو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تم إجراء ألكلة بطريقة Friedel - Crafts لأنيسول ( ٢٥ ملى لتر ، مخزنة على مناخل جزيئيـــة سعة ٣ أنجستروم ) بإستخدام ١- اسيتيل — ٦ — ( ٤ — فينيل بتروبل ) أمينـــو — ١ ، ٢ —

داى هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيـــل كينولين ( ٠,٥٠ جرام ) فى وجـــــود $ALCL_3$ ( ٠,٥٠ جرام ) ، طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقـــم (٣) . ولقـــد أنتجـــت التنقيـــة بكروماتوجراف السيليكا جـــل ( سائل تصفية تتابعية : هيبتان / أسيتات إيثـــل = ١ / صفر أو يساوى صفر / ١ ، حجم / حجم ) مشتق من ٢ — ميثوكسى فينيل به إستبدال كمنـــتج ثانوى ومشتق من ٤ — ميثوكسى فينيل به إستبدال كمنتج رئيسى .

الناتج : ٤٦ ملى جرام .

MS -ESI: [M+H]+ = 518.0 ( ٢- ميثوكسى فينيل ) ;

الناتج : ٠,٢٠ جرام .

MS -ESI: [M+H]+ = 518.1 ( ٤ — ميثوكسى فينيل ) ;

**مثال رقم (٧٢) :**

١- اسيتيل — ٤ — ( ٤ — هيدروكسى فينيل ) — ٦ — ( ٤ — فينيل بتروبل ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين

تمت إضافة $BBr_3$ إلى محلول مبرد ( حتى صفر درجة مئوية ) من ١- اســـيتيل — ٤ — ( ٤- ميثوكسى فينيل ) — ٦ — ( ٤ - فينيل بتروبل ) أمينو — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — تترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای ميثيل كينولين (٠,٤٦ جرام ) فى $CH_2Cl_2$ فى جو من النتـــروجين . وتم الوصول إلى تحويل كامل بعد التقليب لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة . وتم تبريـــد الخليط ، وتم إضافة NaoH بتركيز ١ مولر حتى أس هيدروجينى قاعـــدى ، وتم فيمـــا بعـــد إضافة أسيتات إيثل وتم تحميض الخليط بإستخدام HCL بتركيز ١ مولر . وتم فـــصل الطبقـــة العضوية وتجفيفها على ( كبريتـــات مغنيـــسيوم ) وتركيزهـــا . وتم إدخـــال المتبقـــى إلى الكروماتوجراف على سيليكا جل فى هيبتان / أسيتات إثيل = ١ / صفر أو تساوى صفر/١ ( حجم / حجم ) كسائل للتصفية التتابعية .

الناتج : ٠,١٣ جم .

MS -ESI: $[M+H]^+$ = 504.0 ;

**مثال رقم (٧٣) :**

١- اسيتيل – ٦ – ( ٥- ميثيل نيكو تينويل ) أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين

تم إجراء تكثيف لـ ١- اسيتيل – ٦ – أمينو – ٤ – فينيل – ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو –٢ ، ٢ ، ٤ – ترای ميثيل كينولين (٠,١٠ جرام ) بإستخدام حمض ٥ – ميثيل نيكوتينك (٠,١٣ جرام ) فى وجود HATU ( ٠,١٨ جرام ) و N ، N - داى أيزو بروبيل إيثل أمين ( ٠,٢٨ ملى لتر ) فى داى كلورو ميثان ( ٢ ملى لتر ) طبقا للطريقة المذكورة فى المثال رقم (١١) .

الناتج : ٠,١٢ جرام .

MS -ESI: $[M+H]^+ = 427.0$ ;

**مثال رقم (٧٤) :**

الفاعلية الحيوية فى المعمل لهرمون حث الجريبات FSH فى خلايا المبايض للقداد الصينى ( حيوان صغير القد من القوارض ) CHO

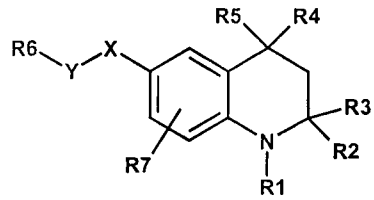
تم إختبار فاعلية مركبات هرمون حث الجريبات (FSH) فى خلايا مبايض حيوان القداد الصينى (CHO) والتى تم بثبات نقل العدوى إليها بمستقبل هرمون حث الجريبات FSH البشرى ونقل عدوى مشتركة بعنصر مستجيب لـ cAMP أو بمعزز موجه للتعديل الوراثى لجين مرسل وضاء اليراعة ( أنزيم حيوانى المصدر ) . وسيؤدى ربط المركب الترابطى بمستقبل هرمون حث الجريبات FSH المقترن بالـ GS إلى وجود زيادة فى cAMP الذى يحدث بدوره على نقل نشاط متزايد لبناء مرسل الوضاء ( الانزيم الحيوانى المصدر ) . ولقد تم تحديد مقدار إشارة الوضاء ( الانزيم الحيوانى المصدر) بإستخدام عداد للوميض الضوئى . وتم حساب قيم $EC_{50}$ ( تركيز مركب الإختبار المسبب لاستثارة ٥٠ % من الحد الأقصى ) لمركبات الإختبار . ولقد تم لهذا الغرض استخدا برنامج الحاسب Graph pad PRISM ، النسخة Version 3.0 ( من

شركة Graph Pad Software Inc. San Diego ) . ولقد كان لمركبات الأمثلة كلها فاعلية $EC_{50}$ تقل عن $١٠^{-٥}$ مولر .

ولقد أظهرت مركبات الأمثلـــة ١ ، و ٦-١٣ ، و ١٥، و ١٦ ، و ٢١ — ٢٤ ، و ٣٠ ، و ٣٦ ، و ٣٧ ، و ٤٥ ، و ٤٦ ، و ٤٨ ، و ٥٠ — ٥٣ ، و ٥٥ ، و ٥٧ ، و ٥٨ ، و ٦١ ، و ٦٣ ، و ٦٤ $EC_{50}$ أقل من $١٠^{-٧}$ مولر .

## عناصر الحماية

١ ١- مركب مشتق من تتراهيدروكينولين له الصيغة ( I ) التالية :

٢ 


الصيغة I

٣ أو ملح منه مقبول صيدلانياً ، حيث :

٤ **R1** تكون عبارة عن فورميل ، أو الكيل كربونيل (من ١ إلى ٦ ذرة كربون) أو الكيل

٥ سلفونيل (من ١ إلى ٦ ذرة كربون )،

٦ **R2** و **R3** يكونا عبارة عن H ، أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرة كربون) ،

٧ **R4** تكون عبارة عن فينيل ،

٨ **R5** تكون عبارة عن الكيل من (من ١-٤ ذرات كربون) ،

٩ **Y-X** تكون عبارة عن C(O)-O أو $S(O)_2$ -O أو NHC(O)-O أو NHC (S)-O أو OC(O)-O

١٠ أو رابطة — O أو C(O)-NH أو S(O)2-NH أوNH(O)-NH أو NHC(S)-NH أو -OC(O)

١١ NH أو رابطة-NH أو NH-C(O) أو O-C (O) أو NH-S(O)2 أو O-S (O)2 أو **Y-X تكون**

١٢ عبارة عن رابطة ،

١٣ **R6** تكون عبارة عن H ، فيما عدا Y-X التي تكون عبارة عن رابطة ، أو تكون ترای

١٤ فلوروميثيل أو الكيل (من ١ إلى ٦ ذرات كربون) أو ١- أو ٢- أدامنتيل (من ١ إلى ٤

١٥ ذرات كربون) الكيل أو الكنيل (من٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكينيل (من ٢ إلى ٦

١٦ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو الكيل حلقي (من ٣

إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ،

$R^8$ ، $R^9$ — يكونا عبارة عن أمينو كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو

$R^8$ ، $R^9$ — يكونا عبارة عن أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ — أوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ — أوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ — كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) ؛

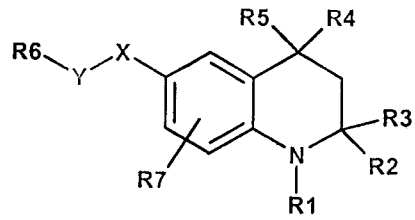
$R^7$ تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو هالوجين أو ترای فلورو ميثيل أو سيانو أو نترو أو هيدروكسيل ، و

$R^8$ و/أو $R^9$ تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكنيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكينيل ( من ٢ إلى ٤) أو أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو (داى) الكيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤

٣٩ ذرات كربون ) أو الكيل كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤
٤٠ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤
٤١ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١
٤٢ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير
٤٣ متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) أو يمكن أن يتم توصيل R8 و R9 فى حلقة الكيل
٤٤ غير متجانسة (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) للإستخدام فى العلاج .

١ ٢- مركب مشتق من التتراهيدروكينولين له الصيغة ( I ) التالية :

٢




الصيغة I

٣ أو ملح منه مقبول صيدلانياً ، حيث :
٤ $R^1$ تكون عبارة عن فورميل ، أو الكيل كربونيل (من ١ إلى ٦ ذرة كربون) أو الكيل
٥ سلفونيل (من ١ إلى ٦ ذرة كربون ) ،
٦ $R^2$ و $R^3$ يكونا عبارة عن H ، أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرة كربون) ،
٧ $R^4$ تكون عبارة عن فينيل ،
٨ $R^5$ تكون عبارة عن الكيل من (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ،
٩ Y-X تكون عبارة عن C(O)-O أو $S(O)_2$ -O أو NHC(O)-O أو NHC (S)-O أو OC(O)-O
١٠ أو رابطة — O أو C(O)-NH أو S(O)2-NH أو NH(O)-NH أو NHC(S)-NH أو OC(O)-
١١ NH أو رابطة–NH أو NH-C(O) أو O-C (O) أو NH-S(O)2 أو O-S (O)2 أو Y-X تكون

عبارة عن رابطـــة ،

$R^6$ تكون عبارة عن H ، فيما عدا Y-X التى تكون عبارة عن رابطة ، أو تكون تـــراى فلورروميثيل أو الكيل (من ١ إلى ٦ ذرات كربون) أو ١- أو ٢- أدامنتيل (مـــن ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو الكنيل (من٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكينيـــل (مـــن ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقـــى (مـــن ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) ،

$R^8$ ، $R^9$ – يكونا عبارة عن أمينو كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو

$R^8$ ، $R^9$ – يكونا عبارة عن أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ – تكـــون عبارة عن أوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ – تكون عبارة عن أوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو R8 تكون عبارة عن أوكـــسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو $R^8$ تكون عبارة عن كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) ؛

$R^7$ تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو هالوجين أو تراى فلورو ميثيل أو سيانو أو نترو أو هيدروكسيل ، و

R8 و/أو R9 تكون عبارة عن H أو الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكنيل (من ٢ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكينيل ( مـــن ٢ إلى ٤) أو أريـــل ( مـــن ٦ إلى ١٠ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) أو أريل (من ٦ إلى ١٠ ذرات

كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو أريل غير متجانس (من ٣ إلى ٩ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو (داى) الكيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل ثيو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو الكيل كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكوكسى كربونيل أمينو (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) الكيل (من ١ إلى ٤ ذرات كربون) أو الكيل حلقى (من ٣ إلى ٦ ذرات كربون) أو الكيل حلقى غير متجانس ( من ٢ إلى ٦ ذرات كربون ) أو يمكن أن يتم توصيل $R^8$ و $R^9$ فى حلقة الكيل غير متجانسة (من ٢ إلى ٦ ذرات كربون) بشرط أن لا يكون المشتق عبارة عن ١ — أسيتيل — ٦ — بترويل أمينو — ٤ — ( ٤ — ميثيل فينيل ) — ١ ، ٢ ،٣ ، ٤ ترا هيدرو — ٢ ، ٢ ، ٤ — ترای میثیل کینولین ، و ١- اسيتيل — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ ، - ترا ميثيل كينولين ، ١- اسيتيل— ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤، ٦ ، ٨ — بنتا ميثيل كينولين ، و ١- اسيتيل — ٦ — ميثوكسى — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای میثیل کینولین ، و ١- اسيتيل — ٦ — ترای فلورو اسيتيل أمينو — ٤ — ( ٤ - ميثيل فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای میثیل کینولین ، و ١- اسيتيل — ٦ — ترای فلورو — اسيتيل أمينو — ٤ — فينيل — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ — ترای میثیل کینولین ، و ١- اسيتيل — ٤ — ( ٤ — كلورو فينيل ) — ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ — ترا هيدرو —٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦— ترا ميثيل

كينولين و ١- اسيتيل – ٤ – ( ٤ – برومو فينيل )– ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – تترا هيدرو – ٢ ، ٢ ، ٤ ، ٦ – تترا ميثيل كينولين .

٣- مركب مشتق من التترا هيدرو كينولين طبقا لعنصر الحماية رقم (٢) ، حيث Y-X تكون عبارة عن C(O)NH أو OC(O)-NH أو C(O)-O .

٤- مركب مشتق من التتر هيدرو كينولين طبقا لعنصر الحماية رقم (٢) أو عنصر الحماية رقم (٣) ، حيث Y-X تكون عبارة عن C(O)-NH .

٥- مركب مشتق من التترا هيدرو كينولين طبقا لعناصر الحماية من رقم (٢) إلى رقم (٤) ، حيث R1 تكون عبارة عن الكيل كربونيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) .

٦- مركب مشتق من التترا هيدرو كينولين طبقا لعناصر الحماية من رقم (٢) إلى رقم (٥) ، حيث $R^2$ و $R^3$ و $R^5$ تكون كل منها على حدة عبارة عن الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) .

٧- مركب مشتق من التترا هيدرو كينولين طبقا لعناصر الحماية من رقم (٢) إلى رقم (٦) ، حيث $R^6$ تكون عبارة عن أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) أو أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ) أو أريل ( من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) أو أريل غير متجانس ( من ٣ إلى ٩ ذرات كربون ) الكيل ( من ١ إلى ٤ ذرات كربون ) .

١ ٨- تركيبة صيدلانية طبقا لعناصر الحماية من رقم (٢) إلى رقم (٧) ، تتضمن مركب
٢ ومواد مساعدة مناسبة صيدلانياً .

١ ٩- إستخدام لمركب طبقا لعناصر الحماية من رقم (٢) إلى رقم (٨) أو لملح أو محلول منه
٢ مقبول صيدلانياً لإنتاج دواء للتحكم فى الخصوبة .