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

[11] رقم البراءة: ١٢٣٤
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٨/١٦ هـ
الموافق: ٢٠٠٦/٠٩/٠٩ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: تيتسورو تاماينوبيوكي تاناكا، هارونوبو موكاياما، اكيهيتو هيراباياشي، هيديوكي كوراناكا، ماساكي ساتو، ماسو اكاهين

[73] مالك البراءة: كيسي فارماسيوتيكال كو.، ليمتد
عنوانه: ١٩-٤٨، يوشينو، ناجانو ٣٩٩-٨٧١٠ ماتسيوموتو-شي، اليابان

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٩٩٢٠٠٤١١

[22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٠/٠٤/٢٢ هـ
الموافق: ١٩٩٩/٠٨/٠٤ م

[51] التصنيف الدولي[7]:
Int. Cl.[7]:A61K 31/195, C07C 217/54

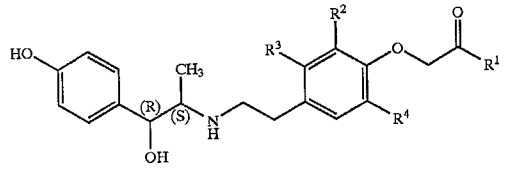
[56] المراجع:

براءة أمريكية	٤٣٣٨٣٣٣	١٩٨٢/٠٧/٠٦ م
براءة أمريكية	٥٧٧٦٩٨٣	١٩٩٨/٠٧/٠٧ م

اسم الفاحص: خالد بن ناصر الاشقر

[54] اسم الاختراع: مشتقات حمض فينوكسي أسيتيك وتركيبات phenoxyacetic acid derivatives طبية تشتمل عليها

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivatives تمثلها الصيغة العامة:



حيث فيها تمثل R^1 مجموعة هيدروكسي hydroxy، أو مجموعة ألكوكسي صغير lower alkoxy، أو مجموعة أرالكوكسي aralkoxy، أو مجموعة أمينو amino، أو مجموعة أحادي mono أو ثنائي (ألكيل صغير) أمينو di(lower alkyl)amino؛ وتكون إما R^2 أو R^3 عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen، أو ذرة هالوجين halogen، أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl، أو ألكوكسي صغير lower alkoxy، وتكون الأخرى عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen؛ وتمثل R^4 ذرة هالوجين halogen، أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl، أو هالو (ألكيل صغير) halo(lower alkyl)، أو مجموعة هيدروكسي hydroxy، أو مجموعة ألكوكسي صغير hydroxy، أو مجموعة أرالكوكسي aralkoxy، أو مجموعة سيانو cyano، أو مجموعة نيترو nitro، أو مجموعة أميno amino، أو مجموعة أحادي mono أو ثنائي (ألكيل صغير) أمينو di(lower alkyl)amino ، أو مجموعة كربامويل carbamoyl، أو مجموعة أحادي mono أو ثنائي (ألكيل صغير) كربامويل di(lower alkyl)carbamoyl أو مجموعة تمثلها الصيغة العامة:

$-NHCOR^5$

تمثل R^5 ذرة هيدروجين hydrogen أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl)؛ وتمثل ذرة الكربون carbon المعروفة بـ (R) ذرة كربون carbon في تشكيل R؛ وتمثل ذرة الكربون carbon المعروفة بـ (S) ذرة كربون carbon في تشكيل S، وأملاح مقبولة صيدلانياً منها حيث تشتمل على تأثيرات مميزة لتحفيز مستقبل أدرينالين β_3- وتكون مفيدة كعناصر لمنع أو علاج السمنة، أو فرط سكر الدم، أو الأمراض الناتجة عن فرط حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مرات التبول، أو التبول اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن حصوات الصفراء (المرارة)، أو فرط حركة القناة المرارية.

١٢ عنصر حماية

مشتقات حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivatives وتركيبات طبية تشتمل عليها

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات فينوكسي أسيتيك جديدة وأملاح مقبولة صيدلانياً منها وتكون مفيدة في استخدامها كأدوية.

من المعروف أنه توجد ثلاث مجموعات فرعية لمستقبل الأدرينالين – β السمبتاوي وهي تُصنف إلى β_1، β_2، β_3، وتتوزع كل مجموعة فرعية على أعضاء محددة في الجسم ولها وظيفة محددة.

فعلى سبيل المثال يتواجد مستقبل الأدرينالين β_2 بصورة رئيسية في القلب، ويؤدي تحفيز هذا المستقبل إلى زيادة ضربات القلب وكذلك الانقباض القلبي. ويتواجد مستقبل – β_2 بصورة رئيسية في الأوعية الدموية لعضلات الفم، والقصبة الهوائية والرحم. ويؤدي تحفيز هذا المستقبل إلى توسيع الأوعية، وتوسيع الشعب الهوائية، وتثبيط انقباض الرحم. ويتواجد بصفة رئيسية مستقبل β_3 في الخلايا الدهنية، والمرارة، والقناة الهضمية. ومن المعروف أنه يتواجد أيضاً مستقبل β_3 في المخ، والكبد، والمعدة، والبروستاتا، وهكذا. ولقد اتضح أن تحفيز هذا المستقبل يؤدي إلى زيادة التحلل الشحمي، تثبيط حركة القناة الهضمية، وزيادة امتصاص الجلوكوز، والعمل كمضاد للاكتئاب وهكذا ،

Drugs of the future , Vol. 18, No., 6 pp. 529 – 549 (1993); Molecular Brain Research, Vol. 29, pp. 369- 375 (1995), European Journal Pharmacology, Vol. 289, pp.223- 228 (1995); Pharmacology, Vol. 51 pp. 288- 297 (1995)

وبالإضافة إلى ذلك فقد اتضح حديثاً أيضاً أن مستقبل الأدرينالين يتواجد في بصورة رئيسية في مثانة الإنسان، وأن مثانة الإنسان تهدأ بواسطة محفزات مستقبل الأدرينالين β_3

The Japanese Journal of Urology, Vol., 2, p,183 (1997); Neurourology and Urodynamics , Vol. 16, No.5, pp 363- 365 (1997)

ولقد تم حتى الآن تطوير العديد من محفزات مستقبلات الأدرينالين β_1، ومحفزات مستقبل الأدرينالين β_2، وتستخدم في الأغراض الطبية مثل مقويات للقلب، وموسعات للشعب الهوائية، وعناصر حفظ لعمليات الإجهاض الخطيرة، أو الولادة قبل الميعاد وهكذا.

ومن جهة أخرى فقد أتضح أن محفزات مستقبل الأدرينالين β_3 تكون عبارة عن عناصر مهمة في منع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، وهكذا. ولهذا فقد أُجريت الدراسات لتطوير محفزات أدرينالين ذات كفاءة، ولكن لا يُباع حتى الآن أية محفز مستقبل β_3

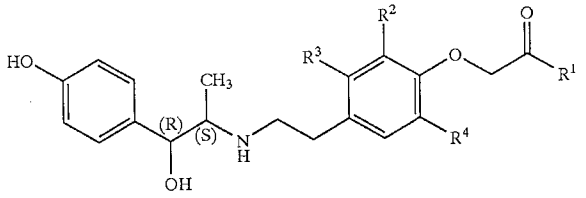
Drugs of the Future, Vol. 18 , No 6, pp. 529 549 (1993); European Journal of pharm -acology Vol. 219, pp. 193- 201 (1992) etc

ونتيجة لذلك فإنه من المطلوب بشدة تطوير محفزات جديدة لمستقبل الأدرينالين β_3 الذي يشتمل على تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين β_3 ذات كفاءة.

ومن المفضل أيضاً بشكل أكبر تطوير محفزات مستقبل أدرينالين β_3 جديدة ذات انتقائية عالية ولها تأثيرات تحفيز مستقبل أدرينالين β_3 ذات كفاءة بالمقارنة مع تأثيرات تحفيز مستقبل β_1، و/أو تأثيرات تحفيز مستقبل β_2 ويؤدي ذلك إلى تأثيرات جانبية منخفضة لمستقبل β_1، β_2 وتؤدي إلى خفقان القلب، والارتعاش.

٥ وصف عام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتق حمض فينوكسي أسيتيك تمثله الصيغة العامة:



حيث تمثل R^1 مجموعة هيدروكسي، أو مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي، أو مجموعة أمينو، أو مجموعة أمينو مونو أو داي (ألكيل صغير)؛ وتكون واحدة من R^2، وR^3 عبارة عن ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغير، أو مجموعة ألكوكسي صغير، في حين أن الأخرى تكون عبارة عن ذرة هيدروجين؛ وتمثل R^4 ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغير، أو هالو أو مجموعة (ألكيل صغير)، أو مجموعة هيدروكسي، أو مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي، أو مجموعة سيانو، أو مجموعة نيترو، أو مجموعة أمينو، أو مجموعة أمينو مونو أو داي (ألكيل صغير)، أو مجموعة كربامويل، أو مجموعة (ألكيل صغير (مونو أو داي)، أو مجموعة كربامويل، أو المجموعة التي تمثلها الصيغة العامة:

$-NHCOR^5$

(حيث R^5 تمثل ذرة هيدروجين، أو مجموعة ألكيل صغير)؛ وتمثل ذرة الكربون التي يُرمز لهـا بـ (R) ذرة كربون في تشكيل R؛ وتمثل ذرة الكربون التي يُرمز لها بـ (S) ذرة كربون فـي التشكيل S، أو تمثل ملح منه مقبول صيدلانياً.

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على المكون الفاعل وهو مشتق حمض فينوكسي أسيتيك تمثله الصيغة العامة (I) السابقة، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

يتعلق الاختراع الحالي بعنصر لمنع أو علاج السمنة، أو زيادة السكر في الـدم، أو الأمـراض الناتجة عن زيادة حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مرات التبول، أو التبول اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو زيادة الحركة في القناة المرارية، ويشتمل على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك كمكون فعال تمثله الصيغة السابقة (I) أو الملح المقبول صيدلانياً منه.

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لمنع أو علاج السمنة، أو زيادة السكر في الـدم، أو الأمـراض الناتجة عن زيادة حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مرات التبول، أو التبول اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو زيادة الحركة في القناة المرارية، وتشتمل على إعطاء مقدار فعال علاجياً من مشتق حمض فينوكسي أسيتيك تمثله الصيغة العامة (I) أو ملـح مقبول صيدلانياً منه.

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مشتق حمض أسيتيك تمثله الصيغة العامة (I) السابقة، أو ملح مقبول صيدلانياً منه وذلك لتصنيع تركيبة صيدلانية لمنع أو علاج السمنة، أو زيادة السكر فـي الدم، أو الأمراض الناتجة عن زيادة حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مـرات التبـول، أو التبـول

اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو زيادة الحركة في القناة المرارية.

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مشتق حمض فينوكسي أسيتيك تمثله الصيغة العامة (I) السابقة، أو ملح مقبول صيدلانياً منه كعنصر لمنع أو علاج السمنة، أو زيادة السكر في الدم، أو الأمراض الناتجة عن زيادة حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مرات التبول، أو التبول اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو زيادة الحركة في القناة المرارية.

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع تركيبة صيدلانية لمنع أو علاج السمنة، أو زيادة السكر في الدم، أو الأمراض الناتجة عن زيادة حركة الأمعاء، أو زيادة عدد مرات التبول، أو التبول اللاإرادي، أو الاكتئاب، أو الأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو زيادة الحركة في القناة المرارية، وتتمثل تلك العملية في استخدام مشتق حمض فينوكسي أسيتيك تمثله الصيغة العامة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كمكون أساسي للتركيبة المذكورة.

<u>الوصف التفصيلي</u>

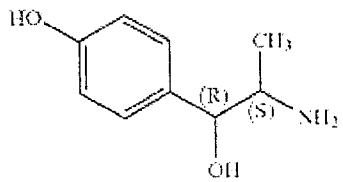
لقد قام المخترعون بالدراسة من أجل حل الموضوعات السابقة. ونتيجة لذلك فقد اتضح أن مشتق حمض فينوكسي أسيتيك الذي تمثله الصيغة العامة (I) والأملاح المقبولة صيدلانياً منه به تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين β_3، وبالتالي يتشكل أساس الاختراع الحالي.

ويعني مصطلح "ذرة هالوجين" في الاختراع الحالي ذرة فلورو، أو ذرة كلور، أو بروم، أو ذرة يود؛ ويعني مصطلح "مجموعة ألكيل صغير" مجموعة ألكيل مستقيمة أو متفرعة بها عدد ذرات كربون من ١ إلى ٦ مثلاً: مجموعة ميثيل، أو مجموعة إيثيل أو مجموعة بروبيل، أو مجموعة أيزو بروبيل، أو مجموعة بيوتيل، أو مجموعة أيزو بيوتيل، أو مجموعة بيوتيل ثنائية، أو

مجموعة بيوتيل ثلاثية، أو مجموعة بنتيل، أو مجموعة أيزو بنتيل، أو مجموعة هكسيل، أو ما شابة؛ ويعني مصطلح "مجموعة ألكوكسي صغير" مجموعة ألكوكسي مستقيمة أو متفرعة بها عدد ذرات كربون من ١ إلى ٦ مثلاً: مجموعة ميثوكسي، أو مجموعة إيثوكسي، أو مجموعة بروبوكسي، أو مجموعة أيزو بروبوكسي، أو مجموعة بيوتوكسي، أو مجموعة أيزو بيوتوكسي، أو مجموعة بيوتوكسي ثنائية، أو مجموعة -t- بيوتوكسي، أو مجموعة بنتيل أوكسي، أو مجموعة أيزو بنتيل أوكسي، أو مجموعة هكسيل أوكسي، أو ما شابة؛ ويعني مصطلح "مجموعة أرالكوكسي" مجموعة ألكوكسي صغير به استبدال بمجموعة أريل مثلاً: مجموعة بنتيل، أو مجموعة نافثايل، أو ما شابة؛ ويعني مصطلح "مجموعة أمينو (ألكيل صغير) مونو أو داي" مجموعة أمينو تكون مونو أو داي بها استبدال بنفس مجموعات ألكيل صغيرة أو مجموعات مختلفة وذلك كما هو موضح فيما سبق. ويعني مصطلح "هالو (مجموعة ألكيل صغير" مجموعة الألكيل الصغير الذي به استبدال بنفس ذرات الهالوجين من ١ إلى ٥ أو تكون مختلفة عنها كما هو موضح فيما سبق؛ ويعني مصطلح "مجموعة كربامويل (مونو أو داي (ألكيل صغير)" مجموعة كربامويل تكون مونو أو داي بها استبدال بنفس مجموعة ألكيل كما هو موضح فيما سبق.

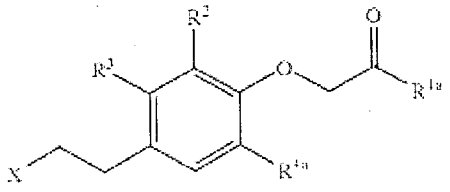
ويمكن تحضير المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي وفقاً للإجراءات التالية. فعلى سبيل المثال يمكن تحضير مركبات الاختراع الحالي من خلال تعريض مركب أمين تمثله الصيغة:

(II)



حيث يكون لذرة الكربون المرموز لها بـ (R)، وذرة الكربون المرموز لها بـ (S) نفس المعاني الموضحة فيما سبق، وذلك للقيام بالألكلة باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة:

(III)



حيث تمثل R^{1a} مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي، أو مجموعة أمينو، أو مجموعة أمينو (ألكيل صغير) مونو أو داي)؛ وتمثل R^{4a} ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغير، أو مجموعة (ألكيل صغير) هالو، أو مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي، أو مجموعة سيانو، أو مجموعة نيترو، أو مجموعة أمينو محمية، أو مجموعة أمينو (ألكيل صغير) مونو محمية، أو مجموعة أمينو (ألكيل صغير) ثنائية، أو مجموعة كربامويل، أو مجموعة كربامويل (ألكيل صغير) مونو أو داي، أو مجموعة تمثلها الصيغة العامة:

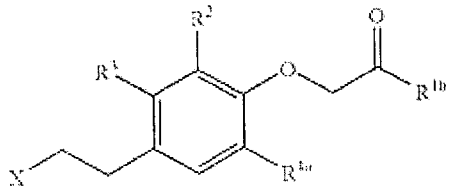
$$-NHCOR^5$$

(حيث تكون R^5 لها نفس المعنى الموضح فيما سبق)؛ وتمثل X مجموعة تاركة؛ ويكون R^2، وR^3 نفس المعنى كما هو موضح فيما سبق، وذلك في وجود أو غياب قاعدة مثلاً: N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N – داي ميثيل إيثيل فورماميد، ورفع المجموعة الحامية بالطريقة المعتادة وكما تتطلب الحالة، ويتم حل مجموعة الإستر أو مجموعة الأميد بالماء بالطريقة المعتادة كما تتطلب الحالة.

يمكن تحضير المركبات التي فيها R^1 عبارة عن مجموعة أمينو، أو مجموعة أمينو مونو أو داي (ألكيل صغير) وهي من ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (I) ويتم ذلك من خلال

تعريض مركب أمين تمثله الصيغة السابقة (II) للألكلة باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة:

(IIIa)



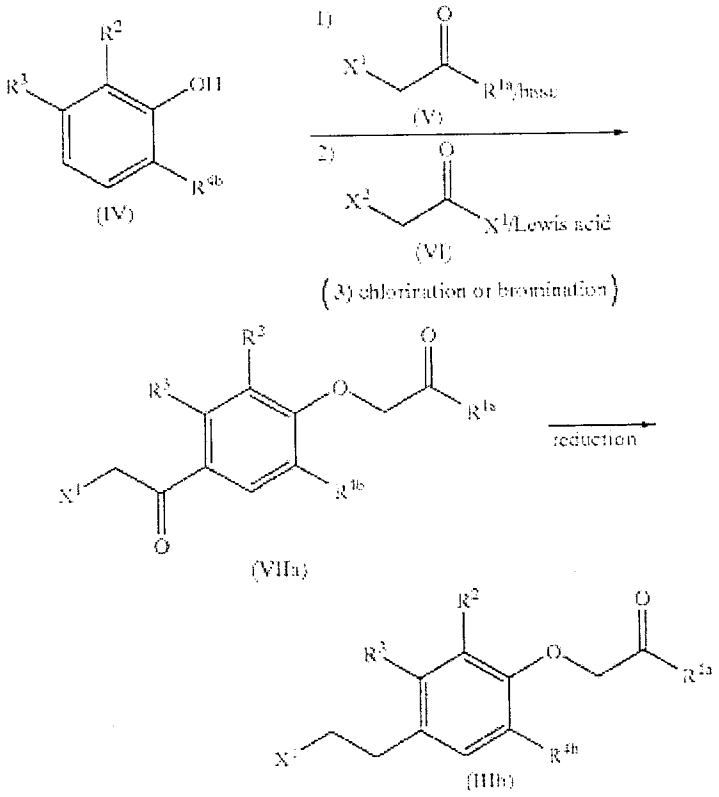
حيث تمثل R^{1b} مجموعة ألكوكسي صغير؛ ويكون لـ R^2، وR^3، وR^{4a}، وX نفس المعنى كما هو موضح فيما سبق في وجود قاعدة أو غيابها مثلاً: N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N - داي ميثيل فورماميد، ويتم تحويل مجموعة أرالكوكسي إلى مجموعة هيدروكسي أو يتم رفع مجموعة الحماية بالطريقة المعتادة كما تتطلب الحالة، ويتم تعريض المركب الناتج لإدخال مجموعة إميد باستخدام مركب أمين مناظر بالطريقة الموضحة.

ويمكن تحضير مركب الأمين الذي تمثله الصيغة (II) السابقة والذي يُستخدم كمادة بادئة في عمليات الإنتاج السابقة من خلال التحليل الضوئي لخليط صنوي متاح في الأسواق وذلك بالطريقة المعتادة الموضحة في الفن (مثلاً: J.Med. Chem., Vol. 20, No. 7. pp. 978- 981 (1977)).

وفيما يلي توضيح لعمليات تحضير المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III)، أو (IIIa) حيث تُستخدم كمواد بدء.

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III) أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIb) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها من خلال الطريقة (١) التالية.

الطريقة (١)



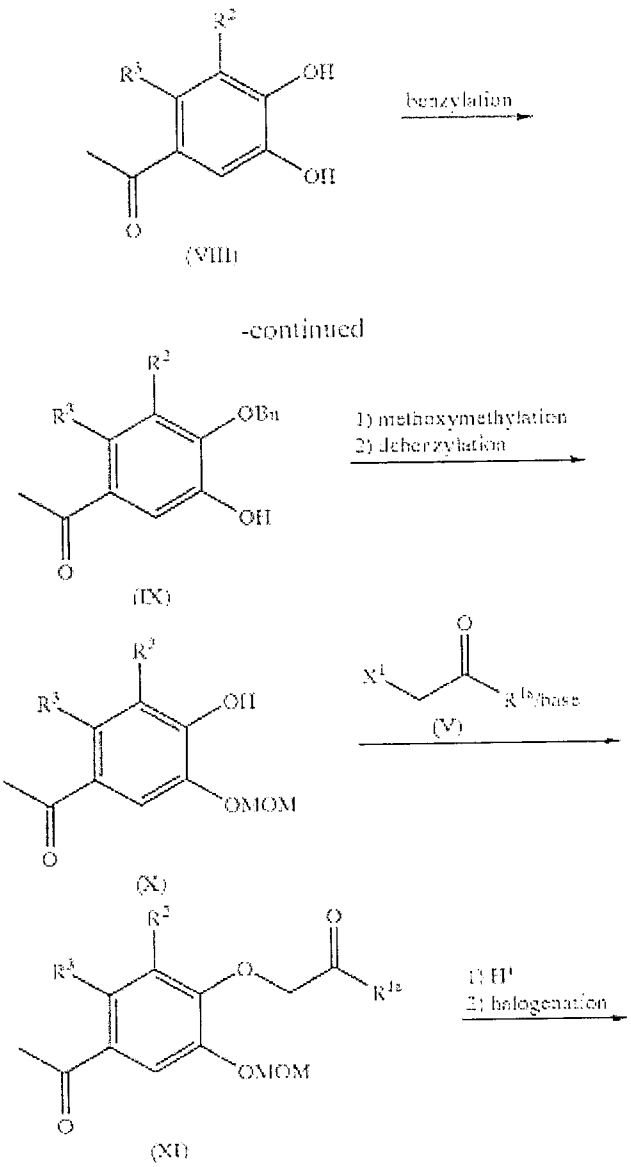
حيث تمثل R^{4b} ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغير، أو مجموعة هالو (ألكيل صغير)، أو مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي؛ وتمثل X^1 ذرة كلور، أو بروم، وتمثل X^2 ذرة هيدروجين، أو ذرة كلور، أو ذرة بروم، ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3 نفس المعنى الموضح فيما سبق)

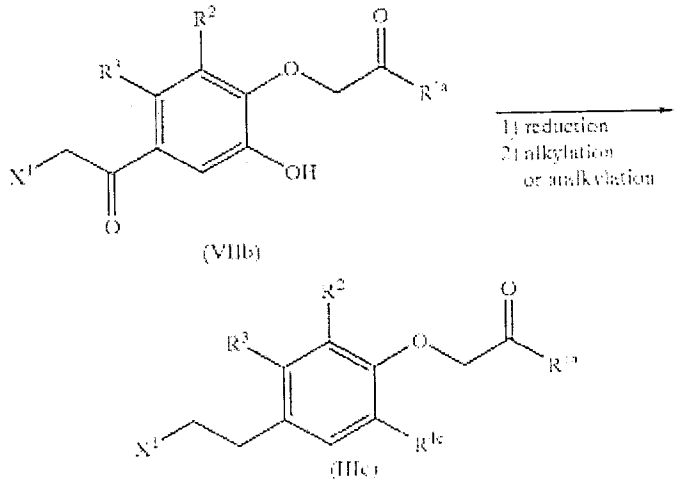
ويُسمح لمشتق فينول تمثله الصيغة العامة (IV) أن يتفاعل مع عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) وذلك في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل فورماميد وذلك لألكلة مجموعة هيدروكسي فينولية. ويتم إدخال مجموعة أسيل على حلقة البنزين للمركب الناتج باستخدام تفاعل Friedle- Crafts حيث يُستخدم مركب حمض هاليد تمثله الصيغة العامة (VI)، ويتم إدخال الكلور أو البروم على

مجموعة الأسيل بالطريقة المعتادة أو كما تتطلب الحالة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (VIIa). ويتم اختزال المركب الذي تمثله الصيغة العامة (VIIa) باستخدام عنصر اختزال مثلاً: تراي إيثيل سيلان لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IIIb).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III)، (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIc) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها من خلال الطريقة الثانية.

الطريقة (٢)





(حيث تمثل R^{4c} مجموعة ألكوكسي صغير، أو مجموعة أرالكوكسي؛ وتمثل Bn مجموعة بنزيل، وتمثل MOM مجموعة ميثوكسي ميثيل؛ ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وX^1 نفس المعاني الموضحة فيما سبق).

ويُسمح لمشتق فينول تمثله الصيغة العامة (VIII) بالتفاعل مع بنزيل بروميد في وجود كربونات ليثيوم في N، N– داي ميثيل فورماميد لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IX). وتتم حماية مجموعة الهيدروكسي الفينولية الأخرى للمركب الناتج الصيغة العامة (IX) باستخدام كلورو ميثيل ميثيل إيثر، ويتم رفع مجموعة البنزيل بالطريقة المعتادة لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (X).

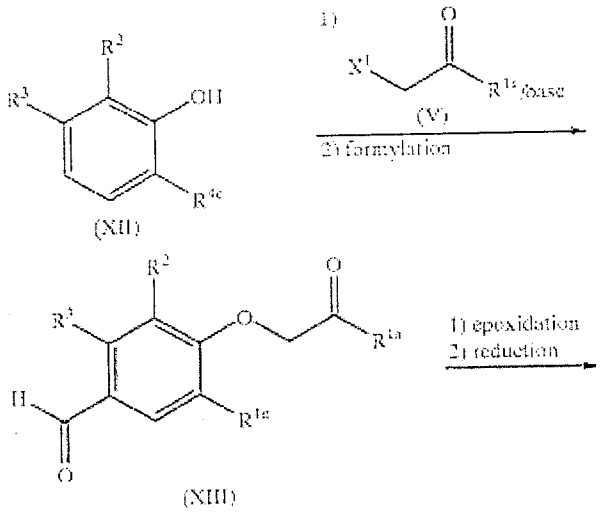
ويُسمح للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (X) بالتفاعل مع عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N– داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في وجود مذيب مثلاً: N، N– داي ميثيل إيثيل فورماميد لتخضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XI). ويتم تحضير مركب تمثله الصيغة العامة (VIIb) من خلال معالجة المركب الذي تمثله

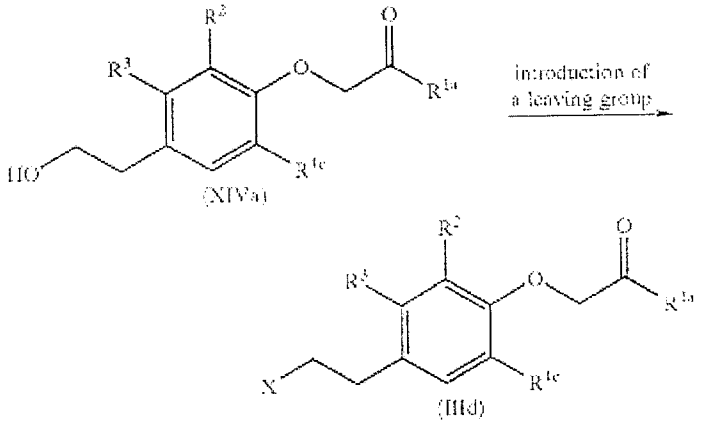
الصيغة العامة (XI) في ظروف حمضية لرفع مجموعة ميثوكسي ميثيل، وتعريض مجموعة أسيتيل للمركب الناتج للهلجنة بالطريقة المعتادة، أو من خلال تعريض المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XI) لإدخال البروم باستخدام بيروليدون هيدرو تراي بروميد أو ما شابه في ظروف حمضية لرفع مجموعة ميثوكسي ميثيل وإدخال البروم على مجموعة أسيتيل في نفس الوقت.

وبعد اختزال المركب الذي تمثله الصيغة العامة (VIIb) باستخدام عنصر اختزال مثلاً: تراي إيثيل سيلان، تتم ألكلة مجموعة هيدروكسي فينولية للمركب الناتج أو يتم إدخال مجموعة أرالكيل بالطريقة المعتادة لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IIIc).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIId) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها من خلال الطريقة ٣ التالية.

الطريقة (٣)



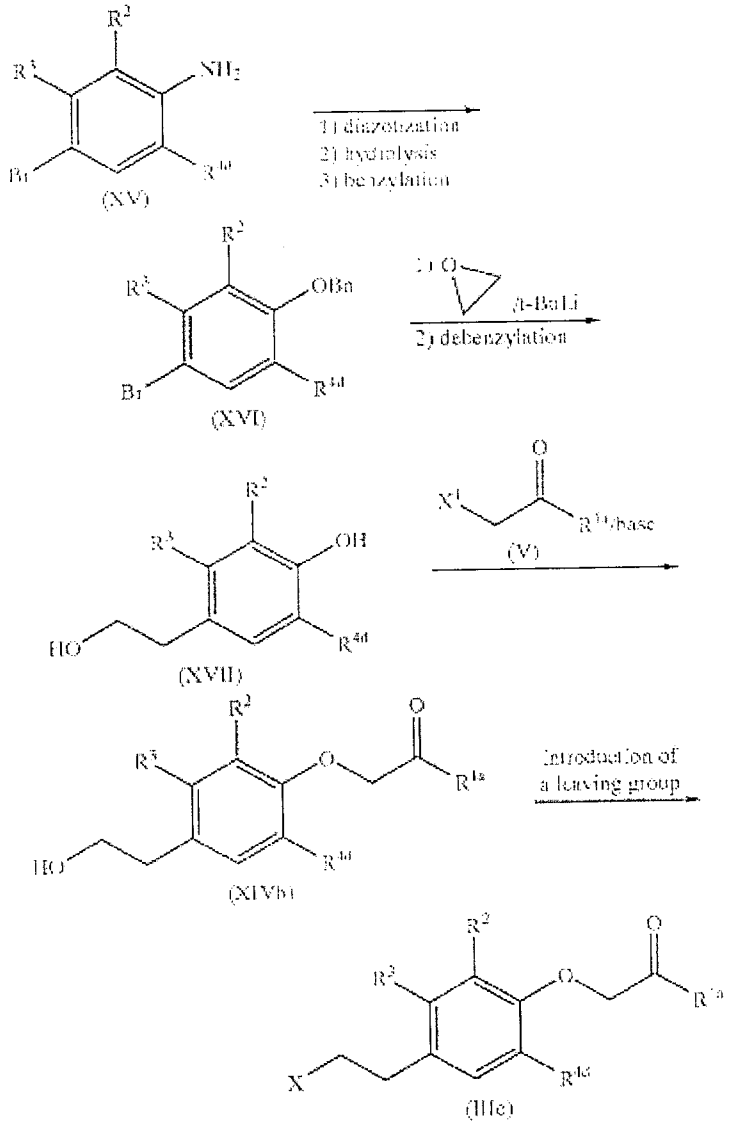


(حيث R^{1a}، وR^2، وR^3، وR^{4c}، وX، وX^1 لها نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

تتم ألكلة مشتق فينول تمثله الصيغة العامة (XII) باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل إيثيل فورماميد. ويتم إدخال فورميل على حلقة بنزين للمركب الناتج باستخدام حمض تراي فلورو أسيتيك وهكسا ميثيلين تترا أمين لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XIII). وبعد تحويل مجموعة فورميل للمركب (XIII) إلى مجموعة إيبوكسي بالطريقة المعتادة، تنشق مجموعة الإيبوكسي بطريقة اختزالية بالطريقة المعتادة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XIVa). ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي الكحولية للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XIVa) إلى مجموعة تاركة بالطريقة المعتادة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIId).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIe) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها بالطريقة ٤:

الطريقة (٤)



(حيث تمثل R^{4d} ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغير، أو مجموعة هالو (ألكيل صغير)؛ ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وX^1، وBn نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

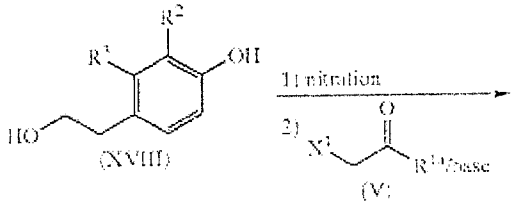
٥ يتم إدخال مجموعة داي أزوت على مشتق أنيلين الذي تمثله الصيغة العامة (XV) وذلك بالطريقة المعتادة، ويتم التحلل المائي للمركب الناتج لتحويله إلى مشتق فينول. ويتم إدخال

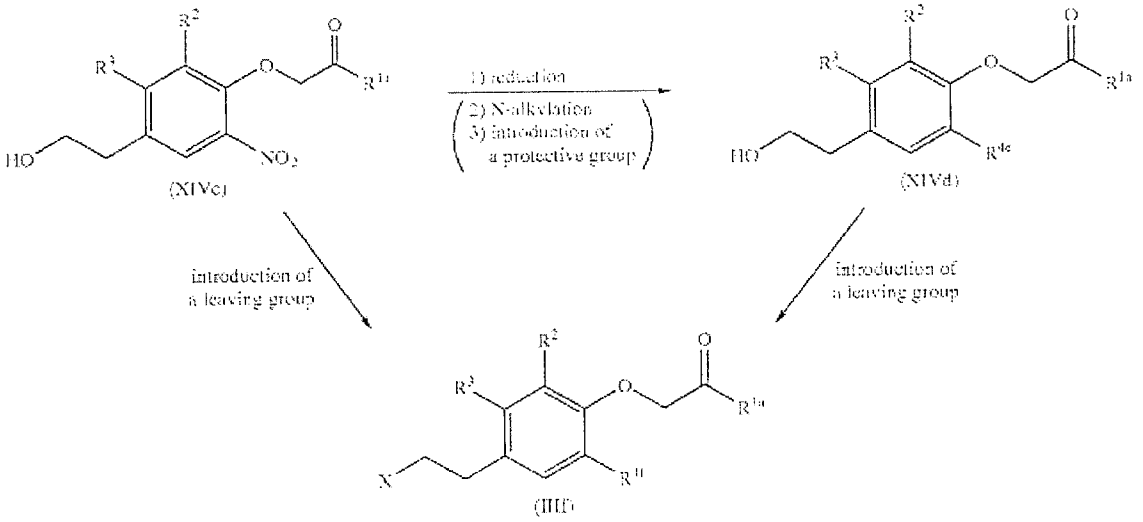
مجموعة بنزيل على مركب الفينول باستخدام بنزيل هاليد مثلاً: بنزيل بروميد لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XVI).

يتم تحضير مشتق فينول تمثله الصيغة العامة (XVII) من خلال السماح للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XVI) بالتفاعل مع أكسيد إيثيلين في وجود قاعدة قوية مثلاً: t-بيوتيل ليثيوم في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر أو تترا هيدرو فيوران، ويتم تعريض المركب الناتج لنزع مجموعة البنزيل بالطريقة الموضحة. وتتم ألكلة مشتق الفينول الناتج الذي تمثله الصيغة العامة (XVII) وذلك باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل إيثيل فورماميد لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XIVb). ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XIVb) إلى مجموعة تاركة بالطريقة المعتادة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIIe).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (III) أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIf) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها من خلال الطريقة ٥:

الطريقة (٥)





حيث R^{4e} تمثل مجموعة أمين محمية، أو مجموعة أمينو مونو (ألكيل صغير) محمية، أو مجموعة أمينو داي (ألكيل صغير)، وتمثل R^{4f} مجموعة نيترو، أو مجموعة أمينو محمية، أو مجموعة أمينو مونو (ألكيل صغير) محمية، أو مجموعة أمينو داي (ألكيل صغير)؛ ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وX، وX^1 نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

يتم تحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XIVc) من خلال تعريض مشتق فينول تمثله الصيغة العامة (XVIII) لإدخال مجموعة نيترو بالطريقة المعتادة، ويتم تعريض مجموعة هيدروكسي فينولية للمركب الناتج للألكلة باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل فورماميد. ويتم اختزال مجموعة نيترو للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XIVc) بالطريقة المعتادة بحيث يتم اشتقاقه على هيئة مركب أمين، ومجموعة أمينو،

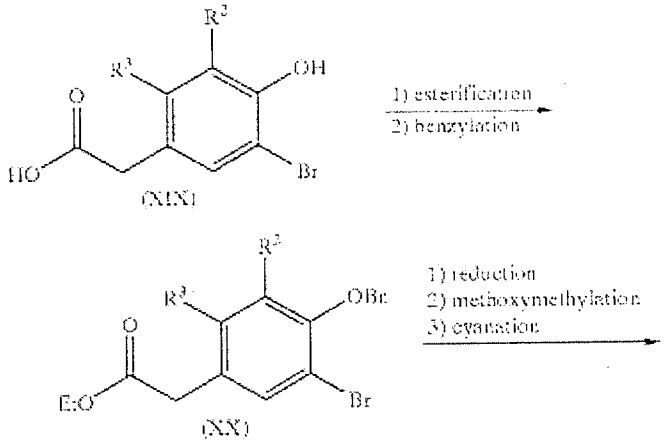
وتتم ألكلة مجموعة أمينو للمركب الناتج، أو يتم وقايتها كما تتطلب الحالة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XIVd).

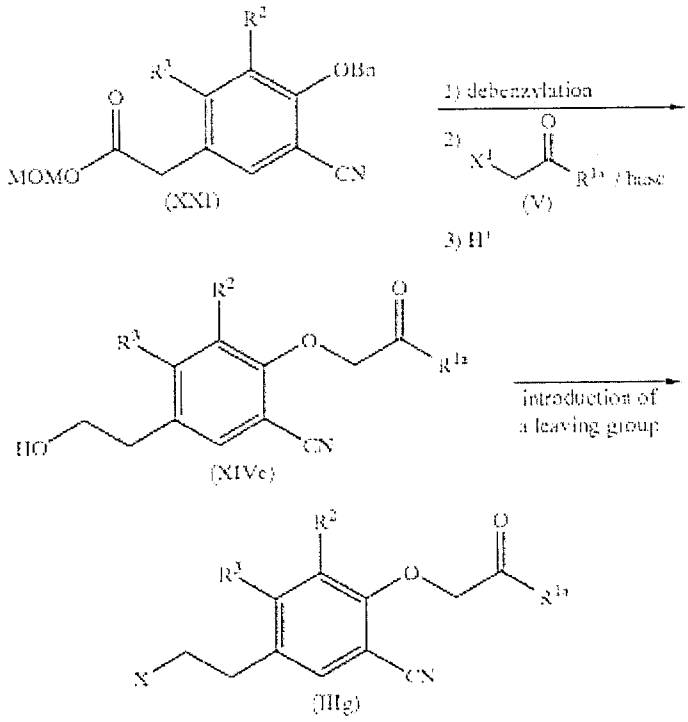
ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (XIVd)، يمكن أيضاً تحضير المركبات التي فيها تكون R^{4e} عبارة عن مجموعة داي ميثيل أمينو من خلال إدخال الهيدروجين الحفزي للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XIvc) في وجود فورمالديهيد وذلك بالطريقة المعتادة.

ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الذي تم الحصول عليه والذي تمثله الصيغة العامة (XIVc)، أو (XIVd) إلى مجموعة تاركة بالطريقة المعتادة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIIf).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III) أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIg) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها باستخدام الطريقة ٦:

الطريقة (٦)





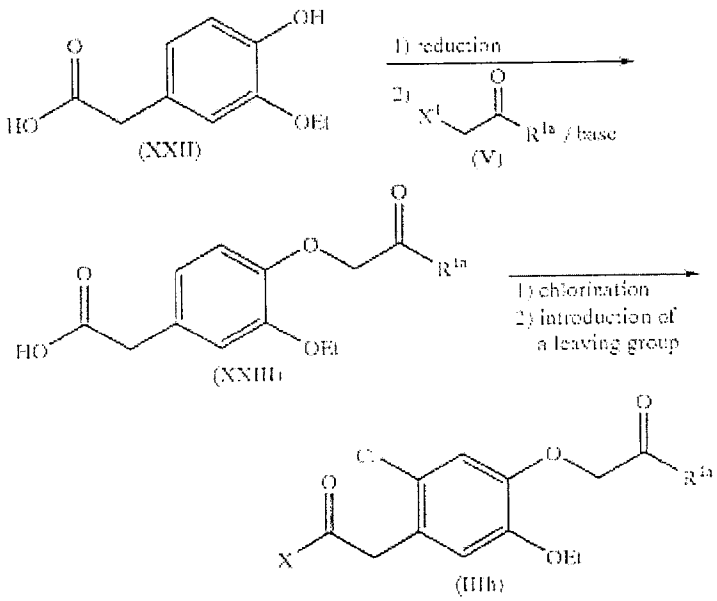
(حيث Et تمثل مجموعة إيثيل؛ ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وX، وX^1، وBn، وMOM لها نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

تتم أسترة مشتق حمض فينيل أسيتيك تمثله الصيغة العامة (XIX)، ويتم إدخال مجموعة بنزيل بالطريقة المعتادة لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XX). ويتم تحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXI) من خلال اختزال المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XX) باستخدام عنصر اختزال مثلاً: هيدريد ليثيوم ألومونيوم في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر، أو تترا هيدرو فيوران، وتتم حماية مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الناتج باستخدام كلورو ميثيل ميثيل إيثر بالطريقة المعتادة، وتعريض حلقة بنزين للمركب الناتج لمجموعة سيانيد باستخدام سيانيد نحاس أو ما شابة.

يتم رفع مجموعة بنزيل للمركب الذي تمثله الصيغة (XXI) بالطريقة المعتادة. وتتم ألكلة المركب الناتج باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N– داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N– داي ميثيل فورماميد، ويتم رفع مجموعة ميثوكسي ميثيل من خلال معالجة المركب الناتج تحت ظروف حمضية لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XIVe). ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الناتج الذي تمثله الصيغة (XIVe) إلى مجموعة تاركة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIIg).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III) و(IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIh) في المخطط التالي ويمكن تحضيرها باستخدام الطريقة ٧:

الطريقة (٧)

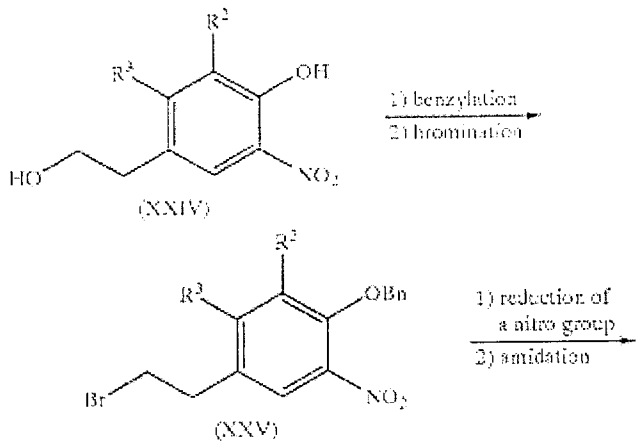


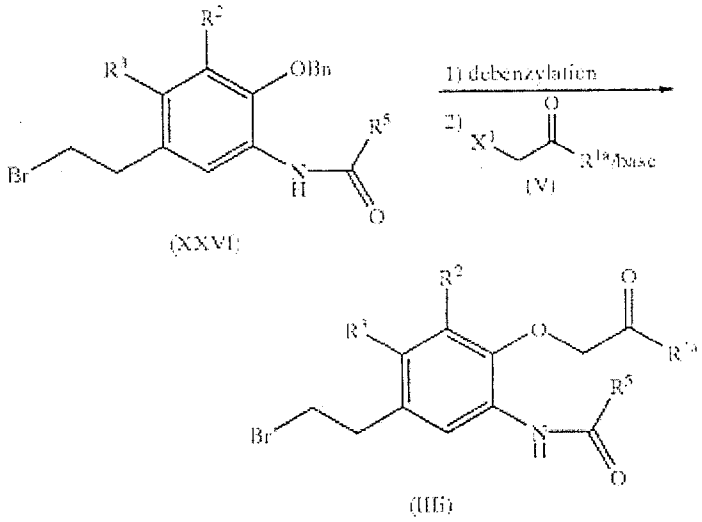
(حيث يكون لـــ R^{1a}، وX، وX^1، وEt نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

يتم تحضير مركب كحولي تمثله الصيغة العامة (XXIII) من خلال اختزال مشتق حمض فينيـــل أسيتيك تمثله الصيغة العامة (XXII) وذلك باستخدام عنصر اختزال مثلاً: معقد برونـــات - داي ميثيل سولفيد في مذيب خامل مثل داي إيثيل إيثر، أو تترا هيـــدرو فيـــوران، ويـــتم تعـــريض مجموعة هيدروكسي فينولية للمركب الناتج للألكلة باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامـــة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمـــين فـــي مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل فورماميد. وبعد السماح لمركب الكحول الذي تمثله الصيغة العامة (XXIII) بالتفاعل مع عنصر كلور مثلاً t- بيوتيل هيبو كلوريت في مذيب خامل مـــثلاً: داي كلورو ميثان، أو كلوروفورم، يتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية إلى مجموعة تاركة بالطريقة المعتادة لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IIIh).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلهـــا الصيغة العامة (IIIi) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها بالطريقة ٨.

الطريقة (٨)





(حيث يكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وR^5، وX نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

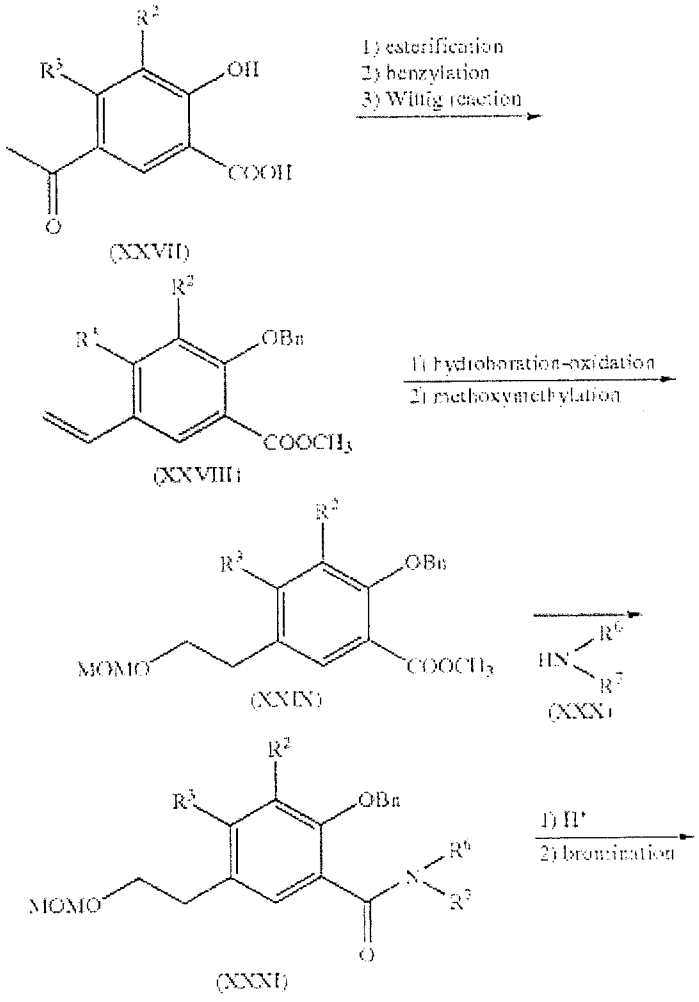
يتم إدخال مجموعة بنزيل على مجموعة هيدروكسي فينولية لمشتق الفينول الذي تمثله الصيغة العامة (XXIV) وذلك بالطريقة المعتادة، ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الناتج إلى ذرة بروم من خلال تفاعل إدخال البروم باستخدام تراي فينيل فوسفين، وتترا بروميد كربون في مذيب خامل مثلاً داي إيثيل إيثر أو تترا هيدرو فيوران لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXV).

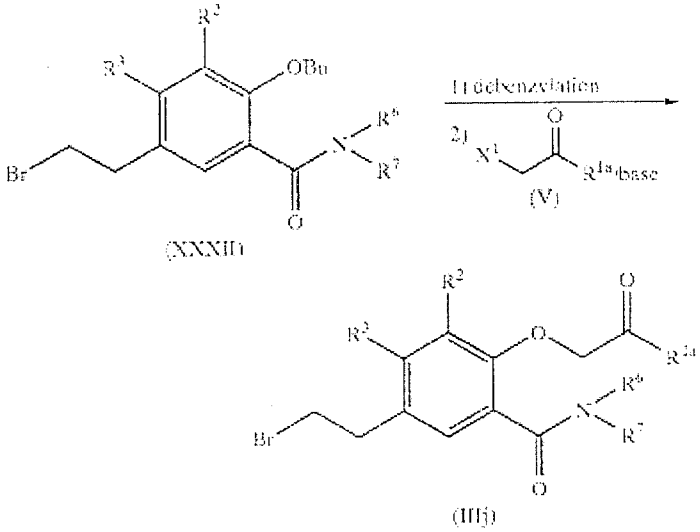
وبعد اختزال مجموعة نيترو للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXV) بالطريقة المعتادة يتم تحويل مجموعة أمينو للمركب الناتج إلى مجموعة أميد باستخدام مشتق وظيفي متفاعل مثلاً: هاليد حمض، أو إستر فعال لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXVI). ويتم تحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IIII) من خلال تعريض المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXVI) لنزع النزيل بالطريقة المعتادة، ويتم تعريض المركب الناتج إلى الألكلة باستخدام

عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونـــات بوتاســـيوم، أو N، N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N- داي ميثيل إيثيل فورماميد.

ومن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامـــة (IIIj) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها باستخدام الطريقة ٩.

الطريقة (٩)





(حيث تكون R^6، وR^7 متشابهين أو مختلفين، ويمثل كل منهما ذرة هيدروجين، أو مجموعة ألكيل صغير، ويكون لـ R^{1a}، وR^2، وR^3، وX^1، وBn، وMOM نفس المعنى المحدد سابقاً.

ويتم تحضير مشتق ستيرين تمثله الصيغة العامة (XXVIII) من خلال تعريض مشتق حمض بنزويك تمثله الصيغة العامة (XXVII) للأسترة وإدخال مجموعة البنزيل بالطريقة المعتادة، ومن خلال تعريض المركب الناتج لتفاعل Witting باستخدام ميثيل تراي فينيل فوسفينيوم أو ما شابه.

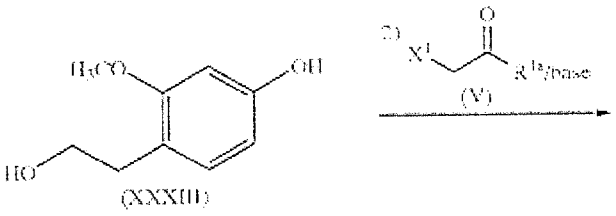
ويتم تحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXIX) من خلال تحويل مشتق ستيرين تمثله الصيغة العامة (XXVIII) باستخدام طريقة إدخال هيدرو بوران- الأكسدة بها عنصر بوران مثلاً: ٩-بورا سيكلو [٣-٣-١] نونان، ومركب بيروكسيد مثلاً: هيدرو بيرواكسيد في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر أو تترا هيدرو فيوران في مشتق كحول، وحماية مجموعة هيدروكسي الكحولية لمشتق الكحول الناتج باستخدام كلورو ميثيل ميثيل إيثر.

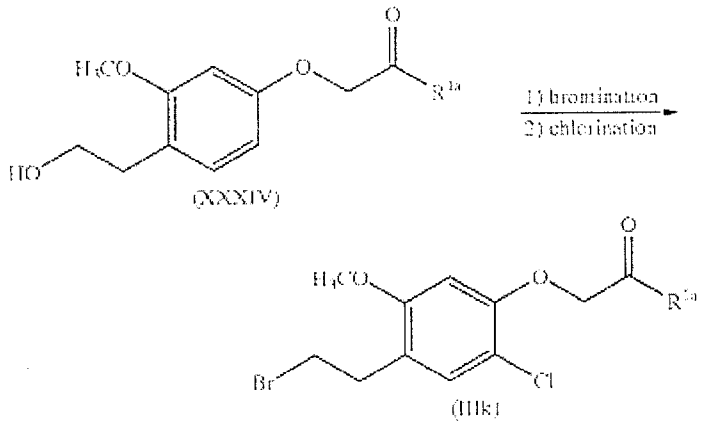
ويتم تحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXXI) من خلال السماح للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXIX) بالتفاعل مع مركب أمين تمثله الصيغة العامة (XXX)، أو من خلال التحلل المائي للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXIX)، ويتم تحويل مشتق حمض بنزويك الناتج إلى مشتق وظيفي متفاعل مثلاً: حمض هاليد أو إستر متفاعل بالطريقة المعتادة، والسماح للمركب الناتج بالتفاعل مع أمين تمثله الصيغة العامة (XXX) بعد معالجة المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXXI)تحت ظروف حمضية لرفع مجموعة ميثوكسي ميثيل، ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي الكحولية الناتجة إلى ذرة بروم بالطريقة المتفاعلة لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXXII).

وبعد نزع مجموعة البنزيل للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXXII) بالطريقة المعتادة، تتم ألكلة المركب الناتج بعنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N– داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N– داي ميثيل فورماميد لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIIj).

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (IIIk) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها باستخدام الطريقة ١٠ التالية

الطريقة (١٠)



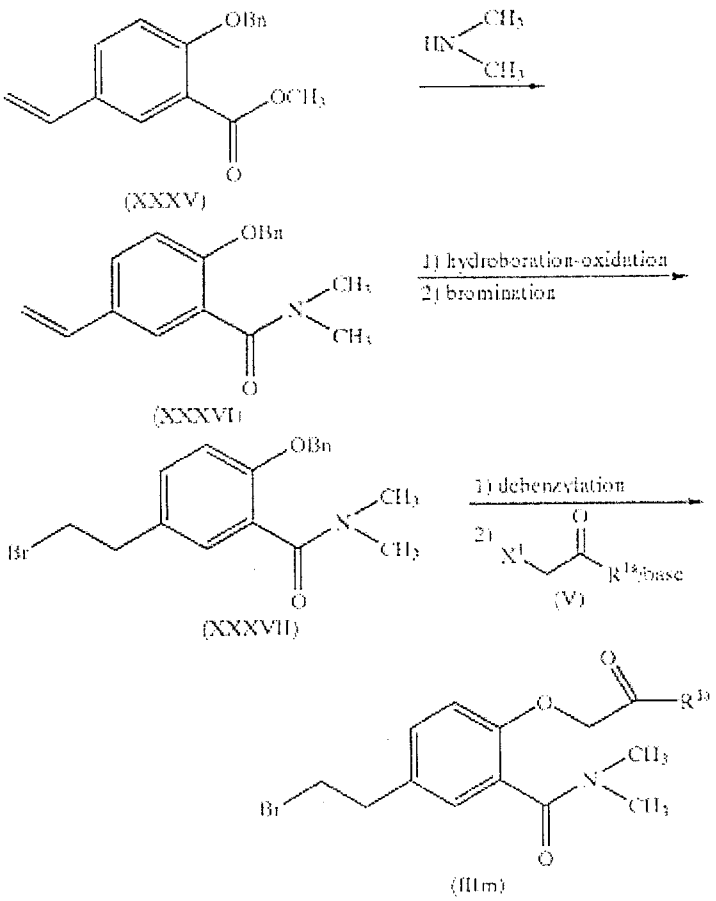


(حيث R^{1a}، X^1 لها نفس المعاني الموضحة فيما سبق)

تتم ألكلة مشتق فينول تمثله الصيغة العامة (XXXIII) باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N– داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N – داي ميثيل فورماميد لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (XXXIV)، ويتم تحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (IIIK)من خلال تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXXIV) إلى ذرة بروم من خلال تفاعل إدخال البروم باستخدام تراي فينيل فوسفين، وكربون تترا بروميد في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر، أو تترا هيدروفيوران، ويتم السماح للمركب الناتج بالتفاعل مع عنصر مزود بالكلور مثلاً: t– بيوتيل هيبو كلوريت في مذيب خامل مثلاً داي كلورو ميثان أو كلوروفورم.

ومن ضمن المركبات التي تمثلها الصيغة العامة (III)، أو (IIIa) المركبات التي تمثلها الصيغة (IIIm) في المخطط التالي حيث يمكن تحضيرها باستخدام الطريقة (١١).

الطريقة (١١)



(حيث يكون لـــ R^{1a}، وX^1، وBn نفس المعاني الموضحة سابقاً)

يتم تحضير المركب الذي تمثله الصيغة (XXXVI) من خلال السماح لمشتق بنزوات تمثله الصيغة (XXXV) بالتفاعل مع داي ميثيل أمين، أو من خلال التحلل المائي لمشتق بنزوات تمثله الصيغة (XXXV) لتحويله إلى مشتق حمض بنزويك بالطريقة المعتادة، ويتم اشتقاق مشتق حمض بنزويك بحيث يصبح مشتقاً وظيفياً متفاعلاً مثلاً: هاليد حمض، أو إستر متفاعل، والسماح لمركب الناتج بالتفاعل مع داي ميثيل أمين.

ويتم تحويل المركب الذي تمثله الصيغة (XXXVI) إلى مشتق كحول من خلال طريقة إدخال هيدرو بوران- الأكسدة باستخدام عنصر بوران مثلاً: ٩- بورا باي سيكلو [٣-٣-١] نونان، ومركب بيروكسيد مثلاً: هيدرو بيروكسيد في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر، أو تترا هيدرو فيوران. ويتم تحويل مجموعة هيدروكسي كحولية للمشتق الناتج إلى ذرة بروم من خلال تفاعل إضافة إدخال البروم باستخدام تراي فينيل فوسفين، وكربون تترا بروميد في مذيب خامل مثلاً: داي إيثيل إيثر، أو تترا هيدرو فيوران لتحضير المركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXXVII). وبعد نزع مجموعة البنزيل للمركب الذي تمثله الصيغة العامة (XXXVII) بالطريقة المعتادة وتتم ألكلة مجموعة هيدروكسي للمركب الناتج باستخدام عنصر ألكلة تمثله الصيغة العامة (V) في وجود قاعدة مثلاً: كربونات بوتاسيوم، أو N، N -داي أيزو بروبيل إيثيل أمين في مذيب خامل مثلاً: N، N - داي ميثيل فورماميد لتحضير مركب تمثله الصيغة العامة (IIIm).

ويعني مصطلح "مجموعة أمينو محمية"، و"مجموعة أمينو مونو (ألكيل صغير) محمية" في عمليات الإنتاج السابقة مجموعة أمينو، ومجموعة أمينو مونو (ألكيل صغير) وهما محميتان باستخدام مجموعة حماية تُستخدم عامة كمجموعة وقاية مثلاً: t- بيوتوكسي كربونيل، ومجموعة بنزيل أوكسي كربونيل، وما شابه؛ ويعني مصطلح "مجموعة تاركة" مجموعة تاركة تُستخدم بصفة عامة لألكلة- N مثلاً: مجموعة p- تولوين سلفونيل أوكسي، ومجموعة ميثان سلفونيل أوكسي، وذرة كلور، وذرة بروم، وذرة يود وما شابه.

وتتاح في الأسواق المركبات التي تمثلها الصيغ العامة السابقة (IV)، و(V)، و(VI)، و(VIII)، و(XII)، و(XV)، و(XVIII)، و(XIX)، و(XXII)، و(XXIV)، و(XXVII)، و(XXX)، و(XXXIII) وهي تُستخدم كمواد بادئة في عمليات الإنتاج السابقة، أو تكون سريع التحضير بطريقة موضحة في التجارب :

International Application Publication No. WO 94/22834, ibid. No. WO 98/07710; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994. pp., 2169- 2176; S. Afr. J. Chem., Vol., 34, pp. 132-133 (1981)

ويمكن تحويل مشتقات حمض فينوكسي أسيتيك التي تمثلها الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي إلى أملاحها المقبولة صيدلانياً بالطريقة المعتادة.و تشتمل أمثلة تلك الأملاح على أملاح إضافة حمضية متشكلة باستخدام أحماض معدنية مثلاً: حمض هيدروكلوريك، وحمض هيدروبروميك،وحمض هيدرو أيوديك، وحمض كبريتيك، وحمض نيتريك، وحمض فوسفوريك، وأملاح إضافة حمضية متشكلة باستخدام أحماض عضوية مثلاً: حمض فورميك، وحمض أسيتيك، وحمض ميثان سلفونيك، وحمض بنزين سلفونيك، وحمض p- توليون سلفونيك، وحمض بروبيونيك، وحمض سيتريك، وحمض سكسينيك، وحمض تارتاريك، وحمض فيوماليك، وحمض بيوتريك، وحمض أوكساليك، وحمض مالونيك، وحمض ماليك، وحمض لاكتيك، وحمض ماليك، وحمض كربونيك، وحمض جلوتاميك، وأسبارتيك؛ وكذلك أملاح قاعدة غير عضوية مثلاً: ملح صوديوم، وملح بوتاسيوم، وأملاح كالسيوم؛ وكذلك الأملاح المتشكلة باستخدام قواعد عضوية مثلاً: تراي إيثيل أمين، وبيبريدين، ومورفولين، وبيريدين، وليسين.

وتشتمل مركبات الاختراع الحالي على ذواباتها ومذيباتها المقبولة صيدلانياً مثل الماء، وإيثانول.

ويمكن فصل مركبات الاختراع الحالي التي تم الحصول عليها بطريقة الإنتاج السابقة، ويمكن كذلك تنقيتها باستخدام وسيلة فصل تقليدية مثلاً: التبلر الجزيئي، والتنقية باستخدام عمود كروماتوجراف، وكذلك استخلاص المذيب.

وتمت دراسة تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين- β_3 للمركبات التي تمثلها الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي باستخدام الإجراء التالي.

تم عزل مثانات حيوانات ابن مقرض وتم عمل التحضيرات، ولقد أُجريت التجربة وفقاً لطريقة Mangus. وتم التعبير عن شد الحالب حيث كان عبارة عن ١٠٠٪ دون إضافة مركب الاختبار، وتم التعبير عن شد أقصى راحة بعد إضافة $١٠^{-٥}$ فورسوكولين حيث كان صفرْ. وتمت إضافة مركب الاختبار بطريقة تراكمية وتم تقييم تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين – β_3 حيث كانت عبارة عن تركيز مركب الاختبار المطلوب لإنتاج نقص ٥٠٪ من الشد (مثلاً: قيمة EC_{50})

The Japanese Journal of Urology, Vol. 89, No., 2, p. 272 (1998)

فعلى سبيل المثال كانت قيمة تأثير تحفيز مستقبل الأدرينالين – β_3 لحمض ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك ٤,٢ ×$١٠^{-٩}$ مولار (قيمة EC_{50}).

وبالتالي تعد المركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (I) الخاصة بالاختراع الحالي عبارة عن محفزات مستقبل الأدرينالين – β_3 ذات كفاءة عالية ولها تأثيرات قوية لمستقبل الأدرينالين- β_3.

وتمت من خلال الإجراءات التالية دراسة تأثيرات مستقبل الأدرينالين- β_1 وكذلك تأثيرات مستقبل الأدرينالين –β_2 للمركبات التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (I) الخاصة بالاختراع الحالي.

تم تحديداً إجراء التجربة من خلا عزل أذينات جرذان وفقاً لطريقة Mangus. وتم التعبير عن زيادة معدل ضربات القلب لكل دقيقة بعد إضافة $١٠^{-٨}$ مولار من أيزو بروتيرينول حيث كان عبارة ١٠٠٪. وتم بطريقة متراكمة إضافة مركب الاختبار. وتم تقييم تأثيرات تحفيز مستقبل

الأدرينالين –β_1 حيث كان عبارة عن تركيز مركب الاختبار المطلوب لإنتاج ٥٠٪ من زيادة ضربات القلب (مثلاً: قيمة EC_{50}).

وتم أيضاً تم عزل أرحام جرذان حاملة وتم عمل التحضيرات. وأُجريت الطريقة وفقاً لطريقة Magnus وتم التعبير عن عدد الانقباضات الرحمية أثناء ٥ تسبق إضافة مركب الاختبار حيث كان ١٠٠٪. وتم بطريقة تراكمية إضافة مركب الاختبار. وتم قياس تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين– β_2 حيث كانت عبارة عن تركيز مركب الاختبار المطلوب حينما يؤدي عدد الانقباضات أثناء ٥ دقائق بعد إضافة مركب الاختبار إلى إنتاج نقص ٥٠٪ من عدد الانقباضات أثناء ٥ دقائق قبل إضافة مركب الاختبار (مثلاً: قيمة EC_{50}).

وعلى سبيل المثال كانت تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين– β_1 ، و– β_2 على التوالي لحمض ٢– [٢– كلورو –٤–[٢– [[(S١، R٢) –٢– هيدروكسي –٢– (٤– هيدروكسي فينيل) –١– ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك ٧,٠ × ١٠$^{-٥}$، و١,٤ × ١٠$^{-٥}$ (قيمة EC_{50}). ويكون هذا المركب عبارة عن محفز مستقبل أدرينالين– β_3 انتقائي به تأثيرات منخفضة لتحفيز مستقبل الأدرينالين – β_1 ، و– β_2 بالمقارنة مع تأثير تحفيز مستقبل الأدرينالين – β_3.

وتشتمل مشتقات حمض فينوكسي أسيتيك التي تمثلها الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي، وأملاحها المقبولة صيدلانياً على تأثيرات فعالة لتحفيز مستقبل الأدرينالين –β_3، وهي مفيدة جداً كعناصر منع أو علاج السمنة، وفرط السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء مثلاً: الإسهال، وكذلك متلازمة المعدة التهيجية، والاكتئاب، وزيادة عدد مرات التبول، وعدم القدرة على ضبط البول، وكذلك الأمراض التي تنتج عن حصوات المرارة أو التحرك الزائد للقناة المرارية، أو ما شابه.

وعلاوة على ذلك فإن مركبات الاختراع الحالي التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (I) آمنة جداً. وفي اختبار السمومية الحاد الذي استُخدِمت فيه جرذان تم إعطائهم إيثيل ٢- [٢- كلـورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي - (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيـل] فينوكسي] أسيتات بجرعة ٢ جرام/ كجم لم يُلاحظ أية حالات وفاة.

٥ وعند استخدام مشتقات حمض فينوكسي أسيتيك التي تمثلها الصيغة العامة السابقة (I)، وأملاحها المقبولة صيدلانياً الخاصة بالاختراع في المعالجة الفعلية، فإنه يتم إعطاؤها عـم طريـق الفـم وبطريق غير معوي على هيئة تركيبات مناسبة مثلاً: مساحيق، وحبيبات، وحبيبات دقيقة الحجم، وأقراص، وكبسولات، وحقن، ومحاليل، ودهانات، وتحاميل، وكمادات وما شابة. ويمكن صياغة تلك التركيبات الصيدلانية وفقاً لطرق تقليدية باستخدام مواد حاملة تقليدية، وسواغات، وما شابة.

١٠ ومن المناسب أن تتحدد الجرعة على أساس العمر، والجنس، والوزن، درجة العرض المرضـي لكل مريض يتم علاجه حيث تكون تقريباً ضمن مدى ١ إلى ١,٠٠٠ مجم لكـل يـوم/مـريض بشري بالغ في حالة الإعطاء عن طريق الفم، وتكون تقريباً في المدى من ٠,٠١ إلى ١٠٠ مجم لكل يوم/ مريض بشري بالغ في حالة الإعطاء بطريق غير معوي، ويمكـن تقـسيم الجرعـة اليومية إلى جرعات عديدة لكل يوم.

١٥ وسوف يتضح الاختراع الحالي أيضاً بتفاصيل أكثر من خلال الأمثلة المرجعية التالية، والأمثلة، وأمثلة الاختبارات. وعلى الرغم من ذلك لا يتقيد الاختراع الحالي بهم.

المثال المرجعي ١:

إيثيل ٢- [٢- برومو -٤- (٢- برومو أسيتيل) فينوكسي أسيتات

تمت إضافة (٥,٣٦ جرام) من كربونات بوتاسيوم و(٣,٤٤ مل) من إيثيل برومو أسيتات وذلك إلى (٣,٠ مل) من محلول ٢- برومو فينول وذلك في (٥٢ مل) من أسيتون، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد رفع المادة غير المذابة تم تركيز المادة المرشحة تحت ضغط منخفض. وتمت إذابة المادة المتبقية في إيثيل أسيتات، وتم غسلها بالماء والأجاج، وتم تجفيفها على كبريتات ماغنسيوم لامائي. ورُفِع المذيب فتحت ضغط منخفض، وتمت إضافة المادة المتبقية تحت تبريد بالثلج وذلك لخليط التفاعل الذي تم تقليبه لمدة ٣٠ دقيقة بعد إضافة (٢,٢٦ مل) من برومو أسيتيل بروميد إلى معلق مقلب من كلوريد ألومونيوم (١٠,٤ جرام) في (٨٦ مل) من ١، ٢داي كلورو إيثان. وتم تقليب الخليط الناتج لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في ماء نثلج، وتم استخلاصه باستخدام داي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص باستخدام الماء، وتم التجفيف على كبريت ماغنسيوم لا مائي. ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط من خفض إلى إيثيل ٢- [٢- برومو -٤- (٢- برومو أسيتيل)- فينوكسي] أسيتات (٤,٥٧).

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz),4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.36 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.7, 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.2 Hz)

المثال المرجعي رقم (٢)

تم تحضير المركبات التالية بطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال المرجعي رقم (١) وباستخدام مشتق فينول المناظر.

إيثيل ٢ -٤- ٢- برومو أسيتيل) -٢، ٥- داي كلورو فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ. ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.51 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.76 (1H, s)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو أسيتيل) -٢، ٤- داي كلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.40 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.56 (1H, s)

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو أسيتيل) -٢- إيثيل فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.80-7.85 (2H, m)

إيثيل -٢- [٤- (٢-برومو أسيتيل) -٢- كلورو -٥- ميثيل فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.37 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.79 (1H, s)

إيثيل -٢- [٤- (٢- برومو أسيتيل) -٢، ٥- داي فلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.46 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=11.7, 6.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J=11.3, 6.6 Hz)

المثال المرجعي رقم (٣)

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو أسيتيل) -٢- هيدروكسي فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٢,٤٤ جرام) من كربونات ليثيوم، و(٤,٠ مل) من بنزيل بروميد إلى (٢,٠٠ جرام) من محلول ٣'، ٤' -داي هيدروكسي أسيتوفينون وذلك في (٤٠ مل) من N، N- داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط لمدة ١٤,٥ ساعة عند درجة حرارة 50°. وتمت إضافة حمض هيدروكلوريك ١ع إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص خليط التفاعل بمحلول من داي إيثيل إيثر و إيثيل أسيتات (١/٣). وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية بعمود كروماتوجراف على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التنقية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٤) (٢,٠٠ جرام) من ٤'- بنزيل أوكسي -٣'- هيدروكسي أسيتوفينون. وتمت مع وجود التبريد بالثلج إضافة (٢,٢ مل) من N، N – داي أيزو بروبيل إيثيل أمين إلى (٢,٠٠ جرام) من المحلول الناتج الذي تم تقليبه ٤'- بنزيل أوكسي -٣-' هيدروكسي أسيتوفينون وذلك في (٢٥ مل) من داي كلور ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة (١,٢ مل) من كلورو ميثيل ميثيل إيثر إلى الخليط، وتم تقليب الخليط لمدة ٥,٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع، وتم استخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض أدت التنقية باستخدام كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٣) (٢,٢٨ جرام) من ٤'- بنزيل أوكسي -٣'- ميثوكسي ميثوكسي أسيتوفينون.

تمت إضافة (٦٨٧ مجم) من ١٠٪ بلاديوم كربون (رطب، ٥٠٪ من الماء) إلى (٢,٢٨ جرام) من المحلول الذي تم الحصول عليه ٤'- بنزيل أوكسي -٣'- ميثوكسي ميثوكسي أسيتوفينون في (٢٠ مل) من ميثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة تحت ضغط من هيدروجين الجوي. وتم ترشيح المحفز، وتم تركيز المادة المرشحة في تحت ضغط منخفض.

وتمت إذابة المادة المتبقية في (٢٠ مل) من N، N – داي ميثيل فورماميد، وتمت إضافة (١,٢١ جرام) من كربونات بوتاسيوم، و(١,٠ مل) من برومو أسيتات إيثيل إلى المحلول. وبعد تقليب الخليط لمدة ١٣ ساعة عند درجة حرارة 40°، وتم صب خليط التفاعل خليط التفاعل في الماء، واستخلاصه بمحلول خليط من داي إيثيل إيثر وأيثيل أسيتات (١/٥). وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات = ١/٣) إيثيل ٢-(٤- إسيتيل - ٢- ميثوكسي ميثوكسي فينوكسي) أسيتات (١,٥٢ جرام).

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2. 56 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.77 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.1 Hz)

تمت إضافة (٢,٢٩ جرام) من بيروليدون هيدرو تراي بروميد إلى (١,٥١ جرام) من محلول إيثيل ٢- (٤- أسيتيل- ٢- ميثوكسي ميثوكسي فينوكسي) أسيتات وذلك في (٣٠ مل) من تترا هيدرو فيوران، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٢١ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في ماء وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل نات الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، ولقد أدت تنقية المادة المتبقية بعمود كروماتوجراف وميضي على جل سليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية: هكسان/ داي إيثيل، إيثر/ داي كلورو ميثان = ٢/٢/٣)، وكذلك التبلر التالي لهكسان وداي إيثيل إيثر (١/١) إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو أسيتيل) -٢- هيدروكسي فينوكسي] أسيتات (٧٨٠ مجم).

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.79 (1H, br), 6.91 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.2 Hz)

المثال المرجعي رقم (٤)

تم تحضير المركب التالي وفقاً لطريقة مشابهة لتلك المستخدمة في المثال المرجعي رقم (٣) وباستخدام بروموميثان بدلاً من كلورو ميثيل ميثيل إيثر.

إيثيل ٢- [٤- (٢- بروموأسيتيل) -٢- إيثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.49 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.40 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.50-7.60 (2H, m)

المثال رقم (٥)

إيثيل ٢- [٢- بروموـ ٢- (٤- (٢- بروموميثيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٢,٦٧ مل) من تراي إيثيل سيلان (٢,١٢ جرام) من محلول إيثيل ٢- [٢- بروموـ ٤- (٢- بروموأسيتيل) فينوكسي] أسيتات وذلك في (٤,٢٩ مل) من حمض تراي فلورو أسيتيك، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة عند درجة حرارة 50°. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات = ١/٥) إلى الحصول على (١,٨٤ جرام) من إيثيل ٢- [٢- بروموـ ٢- (٤- (٢- بروموميثيل) فينوكسي] أسيتات

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.2 Hz)

المثال المرجعي رقم (٦)

٥ تم تحضير المركبات التالية وفقا لطريقة مشابهة لتلك الموضحة فى المثال المرجعي رقم (٥) وذلك باستخدام مشتق إيثيل فينوكسي أسيتات

إيثيل ٢- [٤-(٢- بروموميثيل)- ٢-ميثيل فينوكسي] أسيتات

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.28 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2, 1.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=1.9 Hz) ١٠

إيثيل ٢- [٤-(٢- بروموميثيل)- ٢-إيثيل فينوكسي] أسيتات

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.69 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.7 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.2 Hz)

١٥ إيثيل ٢- [٤-(٢- بروموميثيل)- ٢-إيثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.53 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.66 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz)

إيثيل ٢- [٤-(٢- بروموميثيل)- ٢-هيدروكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 6.40 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.80-6.90 (2H, m)

إيثيل ٢- [٤-(٢- بروموميثيل)- ٢-داي كلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, s)

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو إيثيل)- ٢، ٥- داي ميثيل فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, s)

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو إيثيل)- ٢- كلورو -٥- ميثيل فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.47 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, s)

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو إيثيل)- ٢، ٥- داي فلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.67 (2H, s) 6.66 (1H, dd, J=10.4, 6.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J=11.2, 6.9 Hz)

المثال المرجعي رقم (٧)

إيثيل ٢-[٢- بنزيل أوكسي -٤- (٢- برومو إيثيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٢٠٠ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(٠,١٧ مل) من بنزيل بروميد إلى (٤٠٠ مجم) من محلول إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو ميثيل إيثيل) -٢- هيدروكسي فينوكسي] أسيتات وذلك في (٤ مل) من N، N داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط لمدة ١٣,٥ عند درجة حرارة الغرفة . وتم صب خليط التفاعل في الماء، واستخلاصه بمحلول مخلوط من داي إيثيل إيثر، وأيثيل أسيتات (١/٣). وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية بعمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات =٣/١٧) (٢٥٢ مجم) من [٢- [٢- بنزيل أوكسي -٤- (٢- برومو ميثيل) فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR(CDCl3) δ ppm: 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.48 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.20-7.50 (5H, m)

المثال المرجعي رقم (٨)

٣'، ٥' - داي كلورو -٤'- هيدروكسي فيناسيل بروميد

تمت إضافة (٤١٨ مجم) من بيروليدون هيدرو تراي بروميد، ومقدار محفز من حمض كبريتيك مركز إلى (١٥٧ مجم) من محلول ٤- أسيتيل -٢، ٦- داي كلورو فينول وذلك في (٤ مل) من تترا هيدرو فيوران، وتم تقليب الخليط لمدة ٥,٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط

التفاعل في ثلج –ماء، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات = ١/٣) إلى (١٩٧ مجم) من ٣'، ٥'- داي كلورو -٤' هيدروكسي فيناسيل بروميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 4.34 (2H, s), 6.33 (1H, br s), 7.94 (2H, s)

المثال المرجعي رقم (٩)

٣' – فلورو -٤- هيدروكسي فيناسيل بروميد

تمت إضافة (٣,٨٨ مل) من برومو أسيتيل بروميد إلى (١٧,٨ جرام) من المعلق المقلب كلوريد ألومونيوم وذلك في (١٤٩ مل) من ١، ٢- داي كلورو إيثان مع التبريد بالثلج، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة، وتمت إضافة (٠,٥ مل) من ٢- فلورو أنيسول إلى خليط التفاعل، وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. وتم صبه في ثلج – ماء، واستخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط منخفض على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات ١/٥) إلى الحصول على (٤,١٣ جرام) من ٤'- (٢- برومو أسيتوكسي)- ٣'- فلورو فيناسيل بروميد، و(٢,٥٧ جرام) من ٣'- فلورر -٤- هيدروكسي فيناسيل بروميد يشتمل على شوائب. وتمت إضافة (٦,٠ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي ٢ع إلى (٤,١٣ جرام) من ٤'- (٢- برومو أسيتوكسي) -٣' – فلورو فيناسيل بروميد في (٥٨,٣ مل) من إيثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة (٦,٠ مل) من حمض

هيدروكلوريك ٢ ع إلى خليط التفاعل، وتم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض. وأدت تنقية المادة المتبقية، وكذلك المركب غير النقي سابق الذكر ٣'- فلورو -٤'-هيدروكسي فيناسيل بروميد باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط كتوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٥) إلى (٤,٧٨ جرام) من ٣'- فلورو -٤'- هيدروكسي فيناسيل بروميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 4.37 (2H, s), 5.85 (1H, br), 7.10 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.70-7.85 (2H, m)

المثال المرجعي رقم (١٠)

٤- (٢- برومو إيثيل) -٢، ٦- داي كلورو فينول

تمت إضافة (٣٤٥ ميكرو لتر) من تراي إيثيل سيلان إلى (١٨٦ مجم) من محلول ٣'، ٥'- داي كلورو -٤'- هيدروكسي فيناسيل بروميد في (٥٠٧ ميكرو لتر) من حمض تراي فلورو أسيتيك، وتم تقليب الخليط لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات =١/١٢) إلى الحصول على (١٠٤ مجم) من ٤- (٢- برومو إيثيل) -٢، ٦- داي كلورو فينول).

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 3.06 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.78 (1H, br s), 7.13 (2H, s)

المثال المرجعي رقم (١١)

تم تحضير المركبات التالية وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال المرجعي رقم (١٠) وذلك باستخدام مشتق فيناسيل بروميد.

٤- (٢- برومو إيثيل)-٢ - فلورو فينول

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 3.08 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.70 (1H, br), 6.85-7.00 (3H, m)

المثال المرجعي رقم (١٢)

٥'- (٢- برومو إيثيل) -٢' - هيدروكسي فورمانيليد

تمت إضافة (٢,٦ مل) من حمض نيتريك إلى (٤,٢٨ جرام) من محلول كحول ٤- هيدروكسي فينيسيل وذلك في حمض أسيتيك، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٤٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض تمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية وتم استخلاص الخليط الناتج باستخدام إيثيل أسيتات. وتم غسل المادة الناتجة عن الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفها على كبريتات ماغنسيوم لامائي. وأدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (٥,٣٨ جرام) من ٤كحول ' -هيدروكسي -٣' -نيترو فينيسيل. وتمت إضافة (٢,١٧ جرام) من كربونات بوتاسيوم، و(٢,٠ مل) من بنزيل بروميد، وتم تقليب الخليط لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في الماء، واستخلاصه بمحلول مخلوط من داي إيثيل إيثر، وإيثيل أسيتات(١/٩). وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي إيثيل إيثر/ داي كلورو

ميثان= ١/١) إلى الحصول على (٣,٣١ جرام) من كحول ٤'- بنزيل أوكسي- ٣- نيترو فينسيل.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.42 (1H, br), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.22 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz)

تمت إضافة (٢,٩٠ جرام) من كربون تترا بروميد، و(٢,٠٨ جرام) من تراي فينيل فوسفين إلى (٢,١٧ جرام) من محلول كحول ٤'- بنزيل أوكسي -٣' - نيترو فينسيل وذلك في (٣٠ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ٢,٥ عند درجة حرارة الغرفة. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات =١/٣) إلى الحصول على (٢,١٢ جرام) من ٤'- بنزيل أوكسي -٣'- نيترو فينيسيل بروميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 3.15 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.55 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.23 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)

تمت إضافة (٢٦ مل) من حمض هيدروكلوريك ٢ ع، وكذلك (٣,٠) جرام من مسحوق حديد إلى (٤,٣٢ جرام) من محلول ٤' -بنزيل أوكسي -٣'- نيترو فينيسيل بروميد وذلك في (٣٥ مل) من إيثانول، وتم تسخين الخليط تحت درجة حرارة الإرجاع لمدة ٣٠ دقيقة. وبعد التبريد تم ترشيح المادة غير المذابة، وتم تركيز المادة المرشحة تحت ضغط منخفض. وتم عمل قاعدة من المادة المتبقية باستخدام محلول هيدروكسيد صوديوم مائي ٢ع، وتم استخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسل المادة الناتجة عن الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفها على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، تمت إذابة المادة المتبقية في (٢٠ مل) من داي كلورو ميثان. وتمت إضافة (٢,٠ مل) محلول مخلوط من حمض فورميك، وأنهيدريد أسيتيك

(٥/٣) وذلك إلى المحلول، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وتم صب خليط التفاعل في محلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة، وتم استخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسل المادة الناتجة عن الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات – ١/٤) إلى الحصول على (١,٢٥ جرام) من ٢'- بنزيل - ٥'- (٢- برومو إيثيل) فورماميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 3.00-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 6.85-7.15 (2H, m), 7.30-8.80 (8H, m)

تمت إضافة (١٠٠ مجم) من بلاديوم كربون ١٠٪ (رطب، ٥٠٪ ماء) وذلك إلة (٥١٠ مجم) من محلول ٢'- بنزيل أوكسي -٥'- ٢٠- برومو إيثيل) فورماميد وذلك في (٨ مل) من ميثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ٤٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من الهيدروجين وتم ترشيح المحفز، وتم رفع مذيب المادة الناتجة عن الترشيح. ولقد أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا(مادة التصفية التتابعية ميثانول/ داي كلورو ميثان/ داي إيثيل إيثر =١/١٠/ ١٠) للحصول على(٣٣٩ مجم) من ٥' -٢- برومو إيثيل) -٢'- هيدروكسي فورمانيليد.

^{1} H-NMR($DMSO_3$) δ ppm: 2.80-3.20 (2H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 6.70-7.30 (2H, m), 7.80-8.60 (2H, m), 9.10-10.60 (2H, m)

المثال المرجعي رقم (١٣)

ميثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل)- ٢، ٦- داي كلورو فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (١٣٣ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(٧٣ ميكرو لتر) من ميثيل برومو أسيتات إلى (١٠٤ مجم) من محلول ٤-(٢- برومو إيثيل) -٢، ٦- داي كلورو فينول وذلك في (١,٢ مل) من أسيتون، وتم تقليب الخليط ثلاث مرات عند درجة حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة غير المذابة،وتم تركيز المادة الناتجة عن الترشيح تحت ضغط منخفض. ولقد أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/١٢) إلى (٨٢ مجم) من ميثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢، ٦- داي كلورو فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 3.09 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.17 (2H, s)

المثال المرجعي رقم (١٤)

تم تحضير المركبات التالية باستخدام طريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال المرجعي رقم (١٣)باستخدام مشتق فينول.

إيثيل ٢-[٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- فلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.67 (2H, s), 6.85-7.00 (3H, m)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- فورميل أمينو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.15-1.40 (3H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.45-3.80 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 6.75-7.15 (2H, m), 8.00-8.80 (3H, m)

المثال المرجعي رقم (١٥)

٥ كحول ٤'- هيدروكسي -٣- (تراي فلورو ميثيل) فينيثيل

تمت إضافة (١٤,١ مل) من حمض تترا توليوروبوريك ٤٢٪، و(٥,٥ مل) من أيزو ميل نيتريت وذلك إلى (٧,٠٥ جرام) من ٤- برومو -٢- (تراي فلورو ميثيل) أنيلين وذلك في (٧٠ مل) من إيثانول وهذا مع التبريد بالثلج، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة خليط التفاعل داي إيثيل، وأدى تجميع مواد الترسيب الناتجة من خلال الترشيح إلى (٨,٦٩ جرام) من ١٠ ٤- برومو ٢- (تراي فلورو ميثيل) بنزين دايزونيوم تترا فلوروبورات (٨,٦٩)تم تقليب (٨٠ مل، ٨,٦٩ جرام) من محلول تم الحصول عليه ٤- برومو -٢- (تراي فلورو ميثيل) بنزين دايازونيوم تترا فلورو بورات وذلك في حمض اسيتيك لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة 120°، وتم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض. وتمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على ١٥ كبريتات ماغنسيوم لا مائية . وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية هكسان/: إيثيل أسيتات = ١/٢) إلى الحصول على (٤,٣٧ جرام) من ٤- برومو -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينول.

[1] H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 5.80 (1H, br s), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz)

تمت إضافة (٣,٧٥ جرام) من كربونات بوتاسيوم، و(٢,٥٩ مل) من بنزيل بروميد وذلك إلى (٤,٣٧ جرام) من محلول ٤- برومو -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينول وذلك في (٤٠ مل) من N، N- داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/١٠) إلى (٣,٣٧ جرام) من بنزيل ٤- برومو -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينيل إيثر. وتمت إضافة (١,٤٦ مولار) من محلول t- بيوتيل ليثيوم وذلك إلى (٢,٠٥ جرام) من المحلول الذي تم تقليبه بنزيل ٤- برومو- ٢- (تراي فلورو ميثيل) فينيل إيثروذلك في (٢٠ مل) من داي إيثر و(١١,٤ مل) من بنتان عند درجة حرارة 100°، وتم تقليب الخليط لمدة ٥ دقائق. وتمت إضافة مقدار زائد من أوكسيد إيثيلين إلى خليط التفاعل، وتُرِك الخليط ليبرد تدريجياً حتى وصل إلى درجة حرارة -٥٠. وبعد إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع إلى خليط التفاعل تُرِك الخليط الناتج ليدفئ حتى وصل إلى درجة حرارة الغرفة، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية بكروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٢) إلى الحصول على (١,٠٤٦ جرام) من كحول ٤'- بنزيل أوكسي -٣'- (تراي فلورو ميثيل) فينيثيل.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.54 (2H, t, J=6.5 Hz), 5.17 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.28-7.48 (7H, m)

تمت إضافة (٧٣ مجم) من كربون بلاديوم ١٠٥ إلى (٥ مل) من محلول كحول ٤'- بنزيل أوكسي -٣- (تراي فلورو ميثيل) فينيثيل وذلك في إيثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة تحت ضغط من الهيدروجين. وبعد رفع المحفز من خلال الترشيح، أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (١٩٥ مجم) من كحول ٤'-هيدروكسي-٣'- (تراس فلورو ميثيل) فينيثيل.

^{1} H-NMR($DMSO_6$) δ ppm: 2.66 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.50-3.60 (2H, m), 4.61 (1H, t, J=5.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3 Hz) 7.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, s), 10.25 (1H, s)

المثال المرجعي رقم (١٦)

كحول ٣'- إيثوكسي -٤'-هيدروكسي فينيثيل

تمت إضافة (١,٣ مل) من معقد بورون داي ميثيل سولفيد إلى (١,٠ جرام) من محلول حمض ٣'- إيثوكسي-٤'- هيدروكسي فينيل أسيتيك وذلك في (٢٥ مل) من تترا هيدرو فيوران وعند درجو حرارة الغرفة، وتم تسخين الخليط تحت درجة حرارة الإرجاع لمدة ١٦ ساعة مع التقليب. وبعد إضافة (٢٠ مل) من ميثانول إلى خليط التفاعل، تم تسخين الخليط الناتج تحت الإرجاع لمدة ساعة مع التقليب، وتم رفع المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت إذابة المادة المتبقية في إيثيل أسيتات، وغسلها بحمض هيدروكلوريك ١ع، وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة، وأجاج على التوالي، وتم تجفيفها على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. ولقد أدى رفع تحت ضغط منخفض إلى الحصول على (٧٩٠ مجم) من كحول ٣'- إيثوكسي- ٤- هيدروكسي فينيثيل.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (1H, t, J=6.2 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.82 (2H, q, J=6.2 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.67 (1H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5 Hz)

المثال المرجعي رقم (١٧)

٥ إيثيل ٢-[٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي]- أسيتات

تمت إضافة (١٧٦ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(١١٢ ميكرو لتر) من غيثيل برومو أسيتات إلى (١٧٣ مجم) من محلول كحول ٤' - هيدروكسي- ٣'- (تراي فلورو ميثيل) فينيثيل وذلك في (٢ مل) من N، N- داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة 50° وتم صب خليط التفاعل في الماء- الثلج، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم. ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى الحصول على (٢٦٨ مجم) على ٢- [٤-(٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.40 (1H, t, J=5.6 Hz), 2.85 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81-3.90 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.70 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.1 Hz)

المثال المرجعي رقم (١٨)

تم تحضير المركبات التالية وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال رقم (١٧) باستخدام مشتق فينول مناظر.

إيثيل ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- نيترو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.58 (1H, br), 2.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.75 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.2 Hz)

إيثيل ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.40-1.50 (1H, m), 2.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.80-3.90 (5H, m) 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.66 (2H, s), 6.70-6.85 (3H, m)

إيثيل ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٣- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.57 (1H, t, J=5.9 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.75-3.85 (5H, m), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 6.37 (1H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 6.55 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.2 Hz)

إيثيل ٢- [٢- إيثوكسي -٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.38 (1H, t, J=6.3 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.83 (2H, q, J=6.3 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz)

المثال المرجعي رقم (١٩)

إيثيل ٢- [٢- سيانو -٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٥٠ ميكرو لتر) من حمض كبريتيك مركز إلى (١,٢٦ جرام) من محلول حمض ٣'- برومو- ٤'- هيدروكسي فينيل أسيتيك وذلك في إيثانول، وتم تسخين الخليط تحت درجة حرارة الإرجاع لمدة ساعتين. وبعد التبريد تم صب خليط التفاعل في الثلج – الماء، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بمحلول بيكربونات صوديوم مشبعة، وأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنيسيوم لا مائية. ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (١,٢٦) من إيثيل ٣'- برومو -٤'- هيدروكسي فينيل أسيتات. وتمت إضافة (٨٥٠ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(٦٨٢ ميكرو لتر) من بنزيل بروميد إلى (١,٢٦ جرام) من محلول ٣'- برومو -٤'- هيدروكسي فينيل أسيتات الذي تم الحصول عليه وذلك في (١٥ مل) من N، N داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط لمدة ثلاث ساعات عند درجة حرارة 60°. وتم صب خليط التفاعل في الثلج- الماء، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (١,٧٢ جرام) من ٤'-بنزيل أوكسي -٣'- برومو فينيل أسيتات. وتمت إضافة (١,٧٢ جرام) من محلول إيثيل ٤'- بنزيل أوكسي -٣' برومو فينيل أسيتات إلى (١٠ مل) من المحلول الذي تم تقليبه هيدريد ليثيوم ألومنيوم (٢٠١ مجم) في تترا هيدرو فيوران وذلك مع وجود تبريد بالثلج، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة الماء ومحلول بيكبريتات البوتاسيوم المائية إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بداي إيثيل إيثر. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي

على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي كلورو ميثان) إلى الحصول على كحول ٤'- بنزيل أوكسي- ٣'- برومو فينيثيل (٨٣٧ مجم).

تمت إضافة (٦٦٥ ميكرو لتر) من N، N داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، و(٢٣٢ ميكرو لتر) من كلورو ميثيل ميثيل إيثير تحت تبريد بالثلج إلى (٧٨٢ مجم) من الكحول الذي تم تقليبه ٤'- بنزيل أوكسي-٣' - برومو فينيثيل وذلك في (٨ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٦ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في الماء، واستخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط من خفض إلى الحصول على (٨٠٤ مجم) من بنزيل -٢- برومو -٤- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) فينيل إيثر. وتمت إضافة (٤٥٨ مجم) من سيانيد نحاس (I) إلى (٨٠٤ مجم) من محلول بنزيل ٢- برومو -٤- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) فينيل إيثر في (٥ مل) من N، N داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط ليومين عند درجة حرارة 120°. وتم صب خليط التفاعل في الماء واستخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، ورفع المذيب تحت ضغط منخفض للحصول على (٧١١ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزو نيتريل.

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.26 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.30-7.48 (7H, m)

تمت إضافة (١٠٠ مجم) ١٠٪ بلاديوم كربون إلى (٧١١ مجم) من محلول ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزو نيتريل وذلك في (١٠ مل) من إيثيل أسيتات، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وتحت هيدروجين الهواء الجوي. وبعد

رفع المحفز من خلال الترشيح، أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (٤٩٦ مجم) من ٢- هيدروكسي -٥- (٢- ميثوكسي- إيثيل) بنزو نيتريل.

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.61 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.1 Hz)

تمت إضافة (٤٣٥ مجم) من كربونات البوتاسيوم، و(٢٩٢ ميكرو لتر) من إيثيل برومو أسيتات وذلك إلى (٤٩٦) مجم من محلول ٢- هيدروكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) وفي (٥ مل) من N، N- داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم صب خليط التفعال في الماء، واستخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى الحصول على (٦١٩ مجم) من إيثيل ٢-[٢- سيانو -٤- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات. وتمت في (٥ مل) من إيثانول إضافة (٢٠ ميكرو لتر) من حمض هيدروكلوريك مركز وذلك إلى (٥٢٢ مجم) من محلول إيثيل ٢- [٢- سيانو -٤- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات، وتقليب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة 70°. وتم صب خليط التفاعل في الماء، واستخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وأدي رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى الحصول على (٤٤٩ مجم) من ٢- [٢- سيانو -٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات.

[1] H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.60 (1H, br), 2.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.74 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.1 Hz)

المثال المرجعي رقم (٢٠)

إيثيل ٢- [٥- كلورو -٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (١,٢٠ جرام) من كربونات السزيوم، و(٣٧٥ ميكرو لتر) من إيثيل برومو اسيتات، وذلك إلى (٤٨٨ مجم) من محلول ٥- كلورو -٢- ميثوكسي فينول في (١٥ مل) من أسيتون، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة غير المذابة، وتم تركيز المادة الناتجة عن الترشيح تحت ضغط منخفض. ولقد أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات =١/٦) إلى الحصول على (٥٧٢) من ٢- (٥- كلورو -٢- ميثوكسي فينوكسي) أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.87 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.67 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz)

تمت إضافة (٣٨٢ مجم) من هكسا ميثيلين تترا أمين إلى (٦٠٦ مجم) من محلول إيثيل ٢- (٥- كلورو- ٢- ميثوكسي- فينوكسي) أسيتات الذي تم تقليبه وذلك في (١٢ مل) من حمض تراي فلورو أسيتيك وعند درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب الخليط لمدة ٩ ساعات عند درجة حرارة 60°. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، وتمت إضافة محلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة إلى المادة المتبقية، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٦) إلى (٣٥٤ مجم) من إيثيل ٢- (٥- كلورو - ٤- فورميل -٢- ميثوكسي فينوكسي) أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.76 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.43 (1H, s), 10.32 (1H, s)

تمت إضافة (٣٣٥ مجم) من يوديد تراي ميثيل سلفوكسونيوم إلى (٣٥ مجم) من محلول هيدريد الصوديوم وذلك في (٦ مل) من داي ميثيل سلفوكسيد، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الأرجون. وتمت على هيئة قطرات إضافة (٣٤٦ مجم) من محلول إيثيل ٢- (٥- كلورو -٤- فورميل٢- ميثوكسي فينوكسي) أسيتات وذلك في (٥ مل) من داي ميثيل سلفوكسيد عند درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥٠ دقيقة. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص المادة الناتجة بإيثيل أسيتات. وتم غسل المادة المستخلصة بالماء وتجفيفها على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، ولقد أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سليكا (مادة التصفية التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٦) إلى الحصول على (١٣٥ مجم) من إيثيل -٢- (٥- كلورو -٢- ميثوكسي -٤- أوكسيرانيل فينوكسي) أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.64 (1H, dd, J=5.6, 2.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.6, 4.1 Hz), 3.86 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.66 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, s)

تمت إضافة (١٣ مجم) بلاديوم كربون ١٠٪ إلى (١٢٩ مجم) من المحلول إيثيل ٢- (٥- كلورو -٢- ميثوكسي- ٤- أوكسيرانيل فينوكسي) أسيتات وذلك في (٢,٥ مل) من إيثيل أسيتات، وتم تقليب الخليط لمدة ثلاث ساعات عند درجة حرارة الغرفة في جو من الهيدروجين. وتم ترشيح المحفز، وتم تركيز المادة الناتجة عن الترشيح في ضغط منخفض. ولقد أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف على جل سليكا (المادة المستخدمة في التصفية

التتابعية هكسان/ إيثيل أسيتات =(١/١) للحصول على (٨٦ مجم) من إيثيل ٢-[٥- كلورو-٤-(٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.35-1.45 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80-3.95 (5H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, s)

المثال المرجعي رقم (٢١)

إيثيل ٢- [٥- كلورو -٢- إيثوكسي-٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٤٧٨ ميكرو لتر) من t- بيوتيل هيبوكلوريت إلى (١,١٥ جرام) من محلول إيثيل ٢-[- إيثوكسي- ٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات الذي تم تقليبه وذلك في (٤,٣ مل) من داي كلورو ميثان. وتمت إضافة (٥٤٢ مجم) من محلول كبريت الصوديوم إلى خليط التفاعل وذلك في (٥ مل) من الماء، وتم تقليب الخليط الناتج لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. وتم استخلاص الخليط بإيثيل أسيتات، وتم غسل الطبقة العضوية بالماء والأجاج، وتجفيفها على كبريت ماغنسيوم لا مائي. ولقد أدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض على الحصول على (١,٢٨ جرام) من ٢-[٥- كلورو -٢- إيثوكسي -٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] أسيتات.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, s)

المثال المرجعي رقم (٢٢)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو ميثيل) -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٢٦٠ مجم) من تراي فينيل فوسفين إلى (٢٢٤ مجم) من محلول ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي] أسيتات وذلك في (٢ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وتم صب خليط التفاعل في محلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة، واستخلاصه بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي كلورو – ميثان/ هكسان= ١/١) إلى الحصول على (١٧٨ مجم) من إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.1 Hz)

المثال المرجعي رقم (٢٣)

تم تحضير الأمثلة التالية وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال المرجعي رقم (٢٢) باستخدام مشتق هديروكسي إيثيل مناظر.

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- كلورو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.69 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.2 Hz)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- نيترو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.17 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.77 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.3 Hz)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- سيانو فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.12 (2H, t, J=7.1 Hz) 3.53 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.75 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.3 Hz)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٥- كلورو -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, s)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٣- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.52 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.60 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.3 Hz)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو ميثيل) -٥- كلورو -٢- إيثوكسي فينوكسي] أسيتات

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.55 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86 (1H, s)

المثال المرجعي رقم (٢٤)

٥ إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- كلورو -٥- - ميثوكسي فينوكسي] أسيتات

تمت عند درجة حرارة الغرفة إضافة (٢٥١ ميكرو لتر) من t- بيوتيل هيبوكلوريت إلى (٦٤٠ مجم) من المحلول المقلب إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٣- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات وذلك في (٤ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة (٥٠٤ مجم) من محلول كبريت الصوديوم إلى خليط التفاعل وذلك في (٢ مل) من الماء، وتم تقليب ١٠ الخليط الناتج لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة.وتم استخلاص الخليط باستخدام إيثيل أسيتات. وتم غسل الطبقة العضوية بالأجاج، وتجفيفها عاى كبريت ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات =١/٧) إلى الحصول على (٦٨٥ مجم) من ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- كلورو -٥- ميثوكسي فينوكسي] ١٥ أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.51 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.79 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.69 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.15 (1H, s)

المثال المرجعي رقم (٢٥)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- كربامويل فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة مقدار محفز من حمض كبريتيك مركز إلى (٢,٥ جرام) من محلول حمض ٥- فورميل سالسيليك وذلك في (٢٥ مل) من ميثانول، وتم تسخين الخليط تحت درجة حرارة إرجاع لمدة ١٧ ساعة مع التقليب. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض تمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية، وتم استخلاص المادة المتبقية باستخدام داي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، تمت إذابة المادة المتبقية في (٢٠ مل) من N، N - داي ميثيل فورماميد. وتمت إضافة (٢,٢٩ جرام) من كربونات بوتاسيوم، و(٢,٠ مل) من بنزيل بروميد إلى المحلول. وبعد تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة 60°، تمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم غسل الخليط الناتج بداي إيثيل أيثر. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء وداي إيثيل إيثر. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء، والأجاج على التوالي، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ١/٤) إلى الحصول على (٣,٧٨ جرام) من ميثيل ٢- بنزيل أوكسي -٥- فورميل بنزوات.

وتمت في (٧,٢ مل) من هكسان إضافة (١,٥٦ مولار) من محلول n- بيوتيل ليثيوم إلى (٤,١ جرام) من المعلق المقلب ميثيل تراي فينيل فوسفينوم بروميد في تترا هيدرو فيوران وذلك عند درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة. وبعد تبريد خليط التفاعل حتى درجة حرارة -70°، تمت في (٤٠ مل) من تترا هيدرو فيوران إضافة (٢,٨٢ جرام) من ميثيل ٢- بنزيل أوكسي -٥- فورميل بنزوات، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٥ ساعة مع التدفئة المتدرجة التي

تصل إلى درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أستات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: = هكسان/ إيثيل أسيتات =١/٤) إلى الحصول على (٢,٦٣ جرام) من ميثيل ٢- بنزيل أوكسي-٥- فينيل بنزوات.

تمت في (١٥ مل) من تترا هيدرو فيوران إضافة (٧٢٦ مجم) من محلول ٩- بورا باي سيكلو [٣-٣-١] نونان إلى (١,٥٢ جرام) من المحلول المقلب الذي تم الحصول عليه ٢- بنزيل أوكسي- فينيل بنزوات وكان ذلك على هيئة قطرات وفي (١٢ مل) من تترا هيدرو فيوران، و(١٥ مل) من تترا هيدرو فيوران)عند درجة حرارة -20°.وتم تقليب الخليط لمدة ١٧,٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد تبريد خليط التفاعل حتى وصل إلى درجة حرارة صفرْ، وتمت إضافة (٨,٥ مل) من محلول هيدروكسيد الصوديوم ٢ع، و(٦,٨ مل) من محلول هيدورجين بيرو أكسيد ٣٠٪ إلى الخليط، وتم تقليب الخليط الناتج لمدة ثلاث ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج باستخدام إيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات= ٢/٣) إلى الحصول على ٢- بنزيل أوكسي)- ٥- (٢- هيدروكسي إيثيل) بنزوات (١,٣٠ جرام).

[1] H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.85 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.91 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.55 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4 Hz)

تمت إضافة (١,٠ مل) من N، N داي أيزو بروبيل إيثيل أمين ، و(٤٦٠ ميكرو لتر) من كلورو ميثيل ميثيل إيثر مع التبريد بالثلج وذلك إلى (١,٤٣ جرام) من المحلول المقلب (٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- هيدروكسي إيثيل) بنزوات في (٢٠ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ١٧ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائية مشبعة إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض ، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات = ٣/٤) إلى الحصول على (١,١٩ جرام) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزوات.

تمت إضافة (٤,٠ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي ٢ع إلى (١,٣٤ جرام) من محلول ميثيل ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل بنزوات) وذلك في (١٥ مل) من ميثانول، وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة إرجاع لمدة ٤٠ دقيقة مع التقليب. وبعد تبريد خليط التفاعل حتى وصل إلى درجة حرارة صفرْ تمت إضافة (٥,٠ مل) من حمض هيدروكلوريك، وتم استخلاص الخليط الناتج بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدى تبلر المادة المتبقية من هكسان وداي إيثيل أيثر (١/١) للحصول على (١,٢٣ جرام) من حمض ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزويك.

تمت إضافة (٥٠٧ مجم) من ١، ١'- كربونيل داي إميدازول إلى (٩٠٠ مجم) من محلول حمض ٢- بنزيل أوكسي-٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزويك الذي تم تقليبه في (٢٥ مل) من تترا هيدرو فيوران وكان ذلك عند درجة حررا ة الغرفة، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة.

وتمت إضافة (٣ مل) من هيدروكسيد أمونيوم ٢٨٪ إلى خليط التفاعل، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاصه بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائية. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدى تبلر المادة المتبقية من هكسان وداي إيثيل إيثر (١/١) إلى الحصول على (٧٠٠ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزاميد.

تمت إضافة (٠,٧ مل) من حمض هيدروكلوريك مركز إلى (٧٢١ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- ميثوكسي ميثوكسي إيثيل) بنزاميد وذلك في (١٠ مل) من ميثانول، وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة إرجاع مع التقليب. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، وتمت إضافة داي إيثيل إيثر إلى المادة المتبقية، وتم تجميع المادة الناتجة غير المذابة من خلال الترشيح للحصول على (٥١٩ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- هيدروكسي إيثيل) بنزاميد.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.45 (1H, t, J=5.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.71 (1H, br), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.77 (1H, br), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz)

تمت إضافة (٢٩٠ ميكرو لتر) من تراي إيثيل أمين، و(٢٤ مجم) من N،N - داي ميثيل أمينو بيريدين، و(٤٠٠ مجم) من p- تولوين سلفونيل كلوريد على التوالي وذلك إلى (٥١٩ مجم) من محلول ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- هيدروكسي إيثيل) بنزاميد في (٦ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ١٧ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد تركيز خليط التفاعل

تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي إيثيل إيثر/ داي كلورو ميثان= ١/١) إلى الحصول على ٢- بنزيل أوكسي -٥- [٢- (P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل بنزاميد (٦٢٧ مجم).

تمت إذابة (٦٢٧ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- [٢- P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل] بنزاميد في (٥ مل) من ميثانول، و(٥ مل) من تترا هيدرو فيوران، و(١٦٩ مجم) من كربون بلاديوم ١٠٪ (رطب ٥٠٪ ماء) إلى المحلول. وتم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الهيدروجين، وتم ترشيح المحفز. وأدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى الحصول على (٤٦٥ مجم) من ٢- هيدروكسي -٥- [٢- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل بنزاميد.

تمت إضافة (١٩٣ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(١٦٠ ميكرو لتر) من برومو أسيتات إلى (٤٦٥ مجم) من المحلول المقلب ٢- هيدروكسي -[P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل] بنزاميد وذلك في (٥ مل) من N، N داي ميثيل فورماميد، وتم تقليب الخليط لمدة ١,٥ عند درجة حرارة 50°. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج على التوالي، وتم تجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض تمت إضافة داي إيثيل أيثر إلى المادة المتبقية، وتم تجميع المادة غير المذابة من خلال الترشيح للحصول على (٢٥٠ مجم) من إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- كربامويل فينوكسي].

[1] H-NMR($CDCl_3$) δ ppm 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.16 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.73 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.40 (1H, br)

المثال المرجعي رقم (٢٦)

٢- [٢- داي ميثيل أمينو -٤- (٢- هيدروكسي - إيثيل) فينوكسي] -N، N- داي ميثيل أسيتاميد

تمت إضافة (٢,٦ مل) من حمض نيتريك إلى (٤,٢٨ جرام) من محلول كحول ٤- هيدروكسي فينيثيل في (٤٠ مل) من حمض أسيتيك ، وتم تقليب الخليط لمدة ٤٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، تمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية، وتم استخلاص الخليط الناتج باستخدام داي إيثيل أسيتات. وتم غسل المادة المستخلصة بالأجاج وتجفيفها على كبريت ماغنسيوم . وأدى رفع المذيب تحت ضغط منخفض إلى (٥,٣٨ جرام) من ٤'- هيدروكسي -٣'- نيترو فينيثيل.

تمت إضافة (٧,٥٢ جرام) من كربونات بوتاسيوم، و(٤,٢٥ مل) من N، N داي ميثيل أسيتاميد إلى (٦,٠٠ جرام) من محلول كحول ٤'- هيدروكسي -٣'- نيترو فينيثيل وذلك في (٧٢,٦ مل) من أسيتون، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة غير المذابة، وتم تركيز المادة الناتجة عن الترشيح تحت ضغط منخفض. وتمت إذابة المادة المتبقية في إيثيل أسيتات، وغسلها بالماء والأجاج، وتجفيفها على كبريت صوديوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدى تبلر المادة المتبقية من (١,٧٧ جرام) من إيثيل أسيتات ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- نيترو فينوكسي] -N، N - داي ميثيل إسيتاميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.60-1.75 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.83 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz)

تمت إضافة (١,٦٦ مل) من محلول فورمالديهيد مائي ٣٧٪، و(١٦٦ مجم) من كربون بلاديوم ١٠٪ وذلك إلى (١,٦٦ جرام) من محلول ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- نيترو فينوكسي] - N، N - داي ميثيل أسيتاميد في (٨,٣ مل) من إيثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الهيدروجين (٥كجم/ سم٢). وتم ترشيح المحفز والمذيب في ضغط منخفض. وأدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي كلورو ميثان/ ميثانول = ١/١٥) إلى الحصول على (١,٩٨ جرام) ٢- [٢- داي ميثيل أمينو- ٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) فينوكسي] -N، N- داي ميثيل أسيتاميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.75-2.85 (8H, m), 2.99 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 4.75 (2H, s), 6.70-6.85 (3H, m)

المثال المرجعي رقم (٢٧)

إيثيل ٢- [٢- ميثوكسي -٤- [٢- (P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل] فينوكسي] أسيتاميد

تمت إضافة (١,٢٦ مل) من تراي إيثيل أمين، و(١,٢٦ جرام) من كلوريد p- تولوين وذلك إلى (١,٥٣ جرام) من محلول إيثيل ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات وذلك في (٣٠ مل) من داي كلورو ميثان، وتم تقليب الخليط لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة . وتم غسل خليط التفاعل بحمض هيدروكلوريك ١ع، وبالأجاج، وتم تجفيفه على

كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المـــادة المتبقيـــة بعمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكـــسان/ إيثيل أسيتات = ٢/٣) إلى الحصول على (٢,٠٤ جرام) من ٢-[٢- ميثوكـــسي -٤- [٢- (P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيل] فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.64 (2H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 6.70-6.75 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m)

المثال المرجعي رقم (٢٨)

تم تحضير المثال التالي وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال المرجعي رقم (٢٧) حيث يُستخدمَ N، N - داي ميثيل -٢- [٢- داي ميثيـــل أمينـــو -٤- (٢- هيدروكـــسي إيثيـــل) فينوكسي] أسيتاميد بدلاً من إيثيل ٢- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٢- ميثوكـــسي فينوكـــسي] أسيتات.

N، N - داي ميثيل -٢- [٢- داي ميثيل أمينو -٤- [٢- P- تولوين سلفونيل أوكسي) إيثيـــل] فينوكسي أسيتاميد

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.44 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.99 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.73 (2H, s), 6.60-6.80 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m)

المثال المرجعي رقم (٢٩)

إيثيل ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- (داي ميثيل أمينو كربونيل) فينوكسي] أسيتات

تمت إضافة (٧,٦ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي إلى (١,٩٥ جرام) من المحلول المقلب ميثيل ٢- بنزيل أوكسي- ٥- فينيل بنزين وذلك في (١٠ مل) من ميثانول وعند درجة حرارة الغرفة، وتم تسخين الخليط في درجة حرارة الإرجاع لمدة ساعة مع التقليب. وتم تحميض خليط التفاعل بحمض هيدروكلوريك ٢ع، وتم استخلاص الخليط الناتج بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريتات ماغنسيوم لا مائية، وتم رفع المذيب تحت ضغط منخفض. ولقد أدى تبلر المادة المتبقية من المحلول المخلوط المكون من هكسان، وداي إيثيل إيثر (١/٢) ٢- بنزيل أوكسي- ٥- فينيل بنزويك (١,٤٩ جرام).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 5.19 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.22 (2H, s), 5.74 (1H, d, J=17.7 Hz), 6.70 (1H, dd, J=17.7, 11.0 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.55 (5H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 12.7 (1H, br s)

تمت إضافة (٣٥٠ ميكرو لتر) من كلوريد ثيونيل، ومقدار محفز من N، N- داي ميثيل فورماميد وذلك إلى (٦٠٧ مجم) من حمض ٢- بنزيل أوكسي -٥- فينيل بنزويك وذلك في (١٠ مل) من بنزين، وتم تسخين الخليط في درجة حرارة الإرجاع لمدة ساعة مع التقليب. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، تمت إذابة المادة المتبقية في (٥ مل) من تترا هيدرو فيوران، وتمت إضافة مقدار زائد من محلول داي ميثيل أمين مائي ٥٠٪ إلى المحلول المقلب مع وجود تبريد بالثلج. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بإيثيل أسيتات. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (المادة المستخدمة في التصفية التتابعية: هكسان/ داي إيثيل إيثر/ داي

كلورو ميثان = ١/٢/٢) إلى الحصول (٥٨٤ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي N، N- داي ميثيل - ٥- فينيل بنزاميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.86 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.17 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.62 (1H, d, J=17.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J=17.8, 10.7 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.45 (7H, m)

تمت على هيئة قطرات إضافة (٢٥٥ مجم) من محلول ٩- بوراباي سيكلو [٣-٣-١] نونان في (٨ مل) من تترا هيدرو فيوران، وعند درجة حرارة -٢٠ إلى (٥٦٠ مجم) من المحلول المقلب ٢- بنزيل أوكسي -N، N- داي ميثيل -٥- فينيل بنزاميد وذلك في (٥ مل) من تترا هيدرو فيوران، وفي جو من الأرجون، وتم تقليب الخليط لمدة ١٤,٥ عند درجة حرارة الغرفة وتمت إضافة (٢,٤ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم ٢ ع، و(٢,٤ مل) من محلول بيروكسيد هيدروجين مائي ٣٠٪ وذلك إلى خليط التفاعل المقلب وذلك مع التبريد بالثلج، وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتم استخلاص الخليط الناتج بداي كلورو ميثان. وتم غسل ناتج الاستخلاص بالأجاج، وتجفيفه على كبريت ماغنسيوم لا مائي. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، وأدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ داي إيثيل إيثر/ داي كلورو ميثان= ١/٢/٢، وميثانول / داي إيثيل إيثر/ داي كلورو ميثان= ١/١٠/١٠) إلى (٣٠٠ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢—هيدروكسي إيثيل) -N، N- داي ميثيل بنزاميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.70-2.90 (5H, m), 3.08 (3H, s), 3.65-3.85 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.80-6.95 (1H, m), 7.05-7.45 (7H, m)

تمت إضافة (٣٦٦ مجم) من تترا بروميد كربون، و(٢٨٩ مجم) من تراي فينيل فوسفين إلى (٣٠٠ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- هيدروكسي إيثيل) - N، N- داي ميثيل بنزاميد وذلك في (٥ مل) من داي كلورو ميثان وعند درجة حرارة الغرفة. وتم تقليب الخليط لعدة دقائق. وبعد تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: هكسان/ إيثيل أسيتات - ٢/٣) إلى (١٢٤ مجم) من ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- برومو إيثيل) -N، N- داي ميثيل بنزاميد.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 2.86 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

تمت إضافة (٣٠ مجم) من بلاديوم كربون إلى (١٠٠ مجم) من محلول ٢- بنزيل أوكسي -٥- (٢- برومو إيثيل) -N، N- داي ميثيل بنزاميد وذلك في (٣ مل) من ميثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الهيدروجين. وبعد رفع المحفز من خلال الترشيح، تم تركيز المادة الناتجة عن الترشيح تحت ضغط منخفض، وتمت إذابة المادة المتبقية في (٢ مل) من N، N - داي ميثيل فورماميد. وتمت إضافة (٤٢ مجم) من كربونات بوتاسيوم، و(٣٤ ميكرو لتر) من إيثيل برومو أسيتات إلى المحلول، وتم تقليب الخليط لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتم صب خليط التفاعل في حمض هيدروكلوريد مخفف، ويتم استخلاصه بمحلول مخلوط من داي إيثيل إيثر، وإيثيل أسيتات (١/٤). وتم غسل ناتج الاستخلاص بالماء والأجاج، وتم تجفيفه على كبريتات ماغنسيوم. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض، أدت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف وميضي على جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي كلورو ميثان/ داي إيثيل إيثر= ١/١) إلى الحصول على (٧٢ مجم) من ٢- [٤- (٢- برومو إيثيل) -٢- (داي ميثيل أمينو كربونيل) فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR($CDCl_3$) δ ppm: 1.28 (3H, t, J=6.3 Hz), 2.92 (3H, s), 3.05-3.15 (5H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=6.3 Hz), 4.63 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10-7.20 (2H, m)

المثال رقم (١)

٥ إيثيل ٢- [٢- بروموـ ٤-[٢- [[(S١، R٢)- ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي أسيتات (المركب رقم ١)

تم تقليب (٤٧٥ مجم) من معلق (R١، S٢) - ٢- أمينو -١- (٤- هيدروكسي فينيل) بروبان- ١ -أول، و(٥٢٠ مجم) من إيثيل ٢- [٢- بروموـ ٤- (٢- بروموـ إيثيل) فينوكسي] أسيتات، و(١,٤٢ جرام) من مسحوق مناخل جزيئية A٤ وذلك في (٤,٧ مل) من N، N- داي ميثيل ١٠ فورمالديهيد لمدة يومين عند درجة حرارة الغرفة. ولقد أدت تنقية خليط التفاعل باستخدام عمود كروماتوجراف سائل به ضغط متوسط على أمينو بروبيل جل سيليكا (مادة التصفية التتابعية: داي كلورو ميثان/ ميثانول= ١/١٠) إلى الحصول على (٣٥٦ مجم) من ٢-[٢- بروموـ ٤- [٢- [[(S١، R٢)- ٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات.

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.80 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.15-1.30 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, ١٥ m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.80-4.90 (3H, m), 6.67 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.13 (1H, br)

دوران نوعي:

[.alpha.] $_D$25 =-5.6.degree. (c=0.82, Acetic acid)

المثال رقم (٢)

تم تحضير المركبات التالية وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال رقم (١) باستخدام مشتق حمض فينوكسي أسيتيك مناظر.

٥ إيثيل – ٢– [٢– كلورو – ٤– [٢– [[(S١، R٢) – ٢– هيدروكسي –٢– (٤– هيدروكسي فينيل) –١– ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي أسيتات (المركب ٢)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.98 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (1II, m), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.47 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.69 (2H, s), 6.64-6.75 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.1 Hz)

١٠

ميثيل ٢– [٢، ٦– داي كلورو –٤– [٢– [[(S١، R٢) – ٢– هيدروكسي –٢– (٤– هيدروكسي فينيل) –١– ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٣)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.95 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.60-3.05 (5H, m), 3.87 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.63 (2H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.15 (4H, m)

١٥ إيثيل ٢– [٢، ٥– داي كلورو –٤– [٢– [[٢– (S١، R٢) – ٢– هيدروكسي –٢– فينوكسي] أسيتات (المركب ٤)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.96 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.70-3.05 (5H, m), 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 4.68 (2H, s), 6.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, s)

إيثيل ٢- [٢- فلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي أسيتات (المركب ٥)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.80 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.15-1.30 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.80-4.90 (3H, m), 6.66 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 9.16 (1H, br)

الدوران النوعي:

[α].sub.D.sup.24 =-7.2.degree. (c=0.50, Acetic acid)

إيثيل ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل)- ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات (المركب ٦)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.10-1.40 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.30-4.50 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.70-4.90 (1H, m)), 6.55-6.90 (5H, m), 7.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.15 (1H, br)

الدوران النوعي:

[α].sub.D.sup.25 =-7.5.degree. (c=0.67, Acetic acid)

إيثيل ٢- [٢- إيثوكسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٧)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0. 81 (3H, d, J=6. 4 Hz), 1. 20 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50-2.80 (5H, m), 4.00 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.39 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.87 (1H, brs), 6.61 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.79 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.18 (1H, br)

إيثيل ٢- [٢- بنزيل أوكسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٨)

1 H-NMR(CD.sub.3 OD) δ ppm: 1.15 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.50-2.80 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.32 (1H, d, J=6.9 Hz), 4.73 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 6.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30-7.55 (5H, m)

إيثيل ٢- [٥- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات (المركب ٩)

1 -NMR(CDCl3) δ ppm: 0.98 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.70-3.05 (5H, m), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.50 (1H, d, J=5.8 Hz), 4.60-4.70 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.75 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz)

الدوران النوعي:

[α].sub.D.sup.31 =-10.5.degree. (c=0.21, Acetic acid)

إيثيل ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢)] -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثيل فينوكسي] أسيتات (المركب ١٠)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 1.00 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 2.55-2.80 (4H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 4.64 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.67 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz)

إيثيل ٢- [٢- إيثيل -٤- [٢- [[(S١، R٢)] -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ١١)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.45-2.80 (7H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.40 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.74 (2H, s), 4.86 (1H, br), 6.60-6.75 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.18 (1H, br)

إيثيل ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢)] - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢، ٥- داي ميثيل فينوكسي] أسيتات (المركب ١٢)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.98 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.60-3.00 (5H, m), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.62 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.5 Hz)

إيثيل ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢ - هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي] أسيتات (المركب ١٣)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6 +D.sub.2 O) δ ppm: 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.90-5.00 (3H, m), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (1H, s)

إيثيل ٢- [٢- سيانو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي -فينيل) - ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (مركب ١٤)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 1.01 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.46 (1H, d, J=5.7 Hz), 4.75 (2H, s), 6.67-6.76 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.2 Hz)

إيثيل ٢- [٤- [٢-[[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- نيترو فينوكسي] أسيتات (المركب ١٥)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.94 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.90-3.05 (2H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.16 (2H, q, J=7. 1 Hz), 4.90-5.05 (3H, m), 5.86 (1H, br), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, dd,

J=8.7, 2.0 Hz) 7.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.45 (1H, br), 9.37 (1H, s)

إيثيل ٢- [٢- كربامويل -٤- [٢- [[(S١، R٢)- ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ١٦)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60-2.85 (5H, m), 4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.40-4.50 (1H, m), 4.85-5.05 (3H, m), 6.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.98 (1H, br s), 9.20 (1H, br)

إيثيل ٢- [٢- فورميل أمينو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات هيدرو بروميد (المركب ١٧)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.85-1.30 (6H, m), 2.80-3.30 (4H, m), 3.30-4.00 (1H, m), 4.00-4.65 (2H, m), 4.80-5.05 (2H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.80-6.10 (1H, br), 6.60-10.80 (12H, m)

N، N- داي ميثيل -٢- [٢- داي ميثيل أمينو -٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي - ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتاميد (المركب ١٨)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.80 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.25 (1H, br), 2.45-2.80 (11H, m), 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.50 (1H, br), 4.74 (2H, s), 4.85 (1H, br), 6.55-6.70 (5H, m), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.20 (1H, br)

إيثيل ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٥- ميثوكسي فينوكسي] أسيتات (المركب ١٩)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.92 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.53 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.69 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.4 Hz)

إيثيل ٢- [٥- كلورو -٢- إيثوكسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢ - هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل)- ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٢٠)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.70-3.05 (5H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.51 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.55-4.75 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.79 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz)

الدوران النوعي:

[α].sub.D.sup.31 =-6.8.degree. (c=1.00, Acetic acid)

إيثيل ٢- [٢- (داي ميثيل أمينو كربونيل) -٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٢١)

1 H-NMR(CD.sub.3 OD) δ ppm: 1.12 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.98 (3H, s), 3.03 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.13 (3H, s), 3.25-3.50 (3H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz),

4.80 (1H, d, J=7.0 Hz) 4.85-5.10 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.2 Hz)

إيثيل ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل)- ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٥- ميثيل فينوكسي] أسيتات (المركب ٢٢)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.5 Hz) 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.21 (3H, s), 2.50-3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.53 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.67 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz)

إيثيل ٢- [٢، ٥- داي فلورو - ٤- [٢- [[(S١، R٢] -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب ٢٣)

1 H-NMR(CDCl3) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.50 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.66 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=10.4, 7.0 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J=11.4, 6.9 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz)

المثال رقم (٣)

حمض ٢- [٢- بروموـ -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) - ١- إيثيل إيثيل] أمينو] إيثيل فينوكسي] أسيتيك (المركب ٢٤)

تمت إضافة (١,٤٥ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي ١ع إلى (٣٢٧ مجم) من محلول إيثيل ٢- [٢- برومو [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل]فينوكسي] أسيتات في (٣,٣ مل) من إيثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ١٥ ساعة

عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة (١,٤٥ مل) من هيدروكلوريك ١ع إلى خليط التفاعل المقلب مع وجود التبريد بالثلج، وتم رفع المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية، وتم تجميع المادة غير المذابة الناتجة من خلال الترشيح للحصول على (٨٨ مجم) من حمض ٢- [٢- برومو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) - ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي.

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.40 (3H, m), 4.46 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.65-6.90 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.35 (2H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]\ D^{32} = -8.3^{\circ}$. (c=0.63, Acetic acid)

المثال رقم (٤) تم تحضير المركبات التالية وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال رقم (٣) حيث يُستخدم مشتق فينوكسي أسيتات مناظر.

حمض ٢- [٢- كلورو ٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٢٥).

1 H-NMR(DMSO-d_6 +D_2 O) δ ppm: 0.93 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 4.47 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.1 Hz)

الدوران النوعي:

[α]D32 =-5.7.degree. (c=1.01, Acetic acid)

حمـــض ٢- [٢، ٦- داي كلـــورو -٤- [[٢- [(S١، R٢)] -٢- هيدروكـــسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل)- ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] (المركب ٢٦)

^{1} H-NMR(DMSO-d,) δ ppm: 0.88 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.85-5.00 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24 (2H, s), 9.40 (1H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{30}$ =-17.20.degree. (c=0.50, Dimethyl sulfoxide)

حمـــض ٢- [٢، ٥- داي كلـــورو -٤- [٢- [(S١، R٢)] -٢- هيدروكـــسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٢٧)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.86 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.30-2.70 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m) 4.45-4.60 (2H, m) 5.17 (1H, br s), 6.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.91 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 9.33 (1H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{31}$ =-13.1.degree. (c=1.00, 1N Hydrochloric acid)

حمض ٢- [٢- فلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٢٨)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 2. 40-2.70 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.25-4.55 (3H, m), 5.11 (1H, br s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.81 (1H, t, J=8.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J=12.6, 1. 8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.36 (2H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-8.2.degree. (c=1.49, Acetic acid)

حمض ٢- (٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) - ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتيك (المركب ٢٩)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.91 (3H, d, J=6.4 Hz) 2.40-3.30 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.07 (1H, br), 6.38 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.60-6.80 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.40 (2H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-11.0.degree. (c=0.51, Acetic acid)

حمض ٢- [٢- إيثوكسي- ٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢ - هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] (المركب ٣٠)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50-3.15 (5H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.26 (2H, s), 4.85 (1H, br), 6.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.60 (1H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-8.0.degree. (c=0.20, Acetic acid)

حمـــض ٢- [٢- بنزيـــل أوكـــسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكـــسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣١)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz) 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.00-5.15 (3H, m), 6.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30-7.55 (5H, m), 9.40 (2H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-3.5.degree. (c=0.17, Acetic acid)

حمض ٢- [٥- كلـــورو - ٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكـــسي -٢- (٤- هيدروكـــسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثوكسي فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٢)

^{1} H-NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.30-3.50 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.40-4.55 (2H, m), 5.10 (1H, br s), 6.73 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.78 (2H, s), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.35 (2H, br)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{30}$ =-16.8.degree. (c=0.25, Dimethyl sulfoxide)

حمض ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- ميثيل فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٣)

١ H-NMR(DMSO-d.sub.6 +D.sub.2 O) δ ppm: 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.19 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.07-3.22 (2H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.99 (1H, br s), 6.70-6.82 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-4.6.degree. (c=1.01, Acetic acid)

حمض ٢- [٢- إيثيل -٤- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٤)

١ H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m) 4.34 (2H, s), 4.96 (1H, br s) 6.55-6.75 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.50 (2H, br)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.25 =-8.7.degree. (c=1.04, Acetic acid)

٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) - ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢، ٥- داي ميثيل فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٥)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.88 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.82 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 5.13 (1H, br s), 6.46 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-30.5.degree. (c=0.61, Dimethyl sulfoxide)

حمض ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢) -هيدروكسي -٢ -(٤- هيدروكسي فينيل) - ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- (تراي فلورو ميثيل) فينوكسي] أسيتيك هيدروكلوريد (المركب ٣٦)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6 +D.sub.2 O) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.90-3.45 (5H, m), 4.79 (2H, s), 4.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=1.9 Hz)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-5.7.degree. (c=1.01, Acetic acid)

حمض ٢- [٢- سيانو -٤-]٢- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٧)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6 +D.sub.2 O) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 3.00-3.35 (3H, m), 4.49 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.51 (1H, s)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-5.7.degree. (c=1.05, Acetic acid)

حمض ٢- [٤- [٢- [[(S١، R٢)] - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٢- نيترو فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٨)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz) 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 4.85 (2H, s), 5.05-5.15 (1H, m), 6.05 (1H, br), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, br), 9.40 (1H, br)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.25 =-4.4.degree. (c=0.63, 1N Hydrochloric acid)

حمض ٢- [٢- كربامويل -٤- [٢- [[(S١، R٢)] -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٣٩)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.87 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.60-2.90 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.47 (1H, br s), 5.10 (1H, br), 6.65 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.01

(2H, d, J=8.5 Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.22 (1H, br s), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.54 (1H, br s)

إيثيل ٢- [٢- فورميل أمينو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي - ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات (المركب رقم ٤٠)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.80-1.00 (3H, m), 2.50-4.00 (5H, m), 4.20-5.40 (3H, m), 6.60-8.70 (8H, m)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.25 =-9.6.degree. (c=0.25, Acetic acid)

حمض ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل -٥- ميثوكسي فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤١)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.88 (3H, d, J=6.6z), 2.30-2.60 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.45-4.60 (2H, m) 5.09 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.98 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.31 =-6.8.degree. (c=1.00, Acetic acid)

حمض ٢- [٥- كلورو -٢- إيثوكسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٢)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.30-2.65 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.30-4.50 (2H, m), 5.13 (1H, br s), 6.67 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.37 (1H, br)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.30 =-7.2.degree. (c=1.10, 1N Hydrochloric acid)

٢-[٢- (داي ميثيل أمينـــو كربونيـــل) -٤- [٢- [[(S١، R٢)] -٢- هيدروكـــسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- مثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٣)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.81 (3H, s), 2.90-3.05 (5H, m), 3.15-3.65 (3H, m), 4.70-4.90 (2H, m), 5.05 (1H, br s), 5.90 (1H, br), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 8.72 (2H, br), 9.36 (1H, br), 13.00 (1H, br)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.25 =-2.7G (c=0.37, Acetic acid)

حمض ٢- [٢- كلورو - ٤- [٢- [(S١، R٢)] -٢- هيدروكسي -٢ (٤- هيدروكسي فينيـــل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٥- ميثيل فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٤)

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.88 (3H, d, J=6.63 Hz), 1.78 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.47 Hz) 7.02 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.47 Hz), 9.33 (1H, br s)

٢- [٢، ٥- داي فلورو -٤- [٢- [(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] -٥- ميثيل فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٥)

1 -NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.25-2.60 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 5.12 (1H, br s), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.77 (1H, dd, J=11.4, 7.3 Hz), 6.97 (1H, dd, J=11.8, 7.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.30 (1H, br)

المثال رقم (٥)

حمض ٢- [٢- هيدروكسي -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل-] - أمينو] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٦)

تمت إضافة (٣٠ مجم) من ١٠٪ كربون بلاديوم (رطب، ٥٠٪ ماء) إلى (٩٧ مجم) من محلول حمض ٢- [٢- بنزيل أوكسي- ٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك في (٤ مل) من حمض أسيتيك، وتم تقليب الخليط لمدة ٥٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وفي جو من الهيدروجين. وتمت\ ترشيح المحفز، وتم رفع المذيب تحت ضغط منخفض. وبعد إضافة إيثيل أسيتات إلى المادة المتبقية، أدى تجميع المادة غير المذابة الناتجة عن الترشيح إلى (٧٧ مجم) من حمض ٢- [٢-

هيدروكسي - ٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.05-3.50 (3H, m), 4.12 (2H, s), 5.00 (1H, br s), 6.05 (1H, br), 6.51 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.90 (1H, br), 9.45 (1H, br)

الدوران النوعي:

[.alpha.].sub.D.sup.25 =-3.7.degree. (c=0.27, Acetic acid)

المثال رقم (٦)

حمض ٢- [٢- داي ميثيل أمينو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك (المركب ٤٧)

تمت إذابة (٥٠٣ مجم) من N، N- داي ميثيل -٢- [٢- داي ميثيل أمينو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] في (٦,٠ مل) من محلول هيدروكسيد صوديوم ١ع، وتم تقليب المحلول لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة (٦,٠ مل) من حمض هيدروكلوريك إلى خليط التفاعل المقلب مع وجود التبريد بالثلج، ولقد أدت التنقية المباشرة للخليط الناتج باستخدام عمود كروماتوجراف سائل على راتينج تبادل أيوني (Nippon Resui Co. Ltd., DIAION® HP-20) (مادة التصفية التتابعية ماء/ميثانول = ١/٠ إلى ١/١) إلى الحصول على (٣٣٠) حمض ٢- [٢- داي ميثيل أمينو-٤-

[٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- [٢- داي ميثيل أمينـــو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتيك.

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.50-2.75 (8H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.40 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 6.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{32}$ =-0.9.degree. (c=1.06, Acetic acid)

المثال رقم (٧)

إيثيل -٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات هيدروكلوريد (المركب ٤٨)

تمت إضافة محلول كلوريد هيدروجين ٤ع في (٥٠٠) ميكرو لتر من إيثيل أسيتات إلى (٣٩٠ مجم) من المحلول الـــذي تـــم تقليبـــه إيثيـــل ٢- [٢- كلـــورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي - ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات في (٥ مل) من إيثيل أسيتات وذلك عند درجة حرارة الغرفة وتم تقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة. وبعد رفع المذيب تحت ضغط منخفض تمت إضافة داي إيثيل إيثر إلى المادة المتبقية. ولقد أدى تجميع من المادة الناتجة غير المذابة من خلال الترشيح إلى (٤٠٠ مجم) من ٢- [٢- كلورو -٤ [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] فينوكسي] أسيتات هيدروكلوريد.

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.90 (2H, s), 5.08 (1H, br s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.76 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{30}$ =-10.3.degree. (c=1.00, Ethanol)

المثال رقم (٨)

إيثيل ٢- [٢، ٥- داي كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات هيدروكلوريد (المركب ٤٩)

تم تحضير إيثيل ٢- [٢، ٥- داي كلورو- ٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢-(٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات هيدروكلوريد وفقاً لطريقة مشابهة لتلك الموضحة في المثال رقم (٧) باستخدام مشتق فينوكسي أسيتات مناظر.

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.97 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.00-3.45 (5H, m) 4.18 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 5.07 (1H, brs), 5.97 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{30}$ =-7.1.degree. (c=1.04, Ethanol)

المثال رقم (٩):

إيثيل ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢)- ٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي- فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات ميثان سلفونات (المركب ٥٠)

تمت إضافة (٧٩ ميكرو لتر) من حمض ميثان سلفونيك عند درجة حرارة الغرفة إلى (٧٧٠ مجم) من المحلول الذي تم تقليبه إيثيل ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) - ٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو] إيثيل] فينوكسي] أسيتات وذلك في (٤ مل) من إيثانول، وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. ولقد أدى تجميع ترسبات الخليط الناتج من خلال الترشيح إلى الحصول على (٢٢٠ مجم) من إيثيل ٢- [٢- كلورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي- ٢- (٤- هيدروكسي فينيل) -١- ميثيل إيثيل] أمينو إيثيل] فينوكسي] أسيتات ميثان سلفونات.

1 H-NMR(DMSO-d.sub.6) δ ppm: 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.32 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.42 (3H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.90 (2H, s), 5.00 (1H, m), 5.95 (1H, m), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 8.39-8.65 (2H, m), 9.39 (1H, s)

الدوران النوعي:

$[\alpha]_D^{25}$ =-8.8) (c=1.05, Methanol)

اختبار المثال رقم (١)

تجربة قياس تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين β_3

تم عزل مثانات لحيوانات ابن مقرض ذكور يتراوح وزنها من (١١٠٠ إلى ١٤٠٠ جرام في وزن الجسم)، وتم تحضير شرائط عضلات ملساء من المثانة تصل إلى حوالي ١٠ مم من حيث الطول، وحوالي ٢ مم من حيث العرض. وأُجريت التجربة وفقاً لطريقة Magnus. وتم تعريض التحضيرات التي بها شد ١ جرام لمحلول Krebs- Henseleit تم الاحتفاظ به عند درجة حرارة 37°، واستُخدِم الغاز بخليط من ٩٥٪ أكسجين، و٥٪ ثاني أكسيد الكربون. وتم قياس درجات الشد القاعدية للمثانة بطريقة أيزو مترية وذلك باستخدام ناقل إزاحة، وتم تسجيل القياسات. وتمت إضافة مركب اختبار بطريقة تراكمية لحمام Magnus كل حوالي ٥ دقائق. وتم التعبير عن قيم شد العضلة الملساء للمثانة قبل إضافة مركب الاختبار حيث كانت ١٠٠٪، وتم التعبير عن شد أقصى راحة ناتجة عن 10^{-5} مولار من فورسوكولين حيث كان صفر٪. وتم قياس كفاءة العقار حيث يوضح الجدول رقم (١) تركيز مركب الاختبار لإنتاج ٥٠٪ من الراحة (مثلاً: EC_{50}).

الجدول رقم (١)

المركب رقم	قيمة EC_{50} (مولار)
٢٤	$٣,١ \times ١٠^{-٩}$
٢٥	$٤,٢ \times ١٠^{-٩}$
٢٦	$١,٧ \times ١٠^{-٨}$
٢٧	$١,٩ \times ١٠^{-٩}$
٢٨	$١,٩ \times ١٠^{-٨}$
٢٩	$٩,٨ \times ١٠^{-٩}$
٣٠	$٦,٨ \times ١٠^{-٨}$
٣١	$١,١ \times ١٠^{-٨}$
٣٣	$١,٦ \times ١٠^{-٨}$
٣٥	$١,٠ \times ١٠^{-٨}$
٣٦	$١,٣ \times ١٠^{-٧}$
٣٧	$٥,٣ \times ١٠^{-٩}$
٣٨	$١,٦ \times ١٠^{-٨}$
٤٠	$٤,١ \times ١٠^{-٨}$
٤٣	$٣,٤ \times ١٠^{-٧}$
٤٦	$٦,٥ \times ١٠^{-٩}$
٤٧	$٦,٣ \times ١٠^{-٨}$
٤٨	$٧,٤ \times ١٠^{-٩}$
٤٩	$٧,٢ \times ١٠^{-١٠}$
(R ،R)- BRL -٣٧٣٤٤	$١,٦ \times ١٠^{-٩}$

مثال الاختبار رقم (٢)

تجربة قياس تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين β_1

تم عزل أذينات ذكور جرذان (تزن من حوالي ٢٥٠ إلى ٤٠٠ جرام من حيث الوزن)، وأجريت التجربة وفقاً لطريقة Mangus. وتم تعريض التحضيرات التي بها شد يصل إلى ٠,٥ جرام لمحلول Krebs- Henseleit تم الاحتفاظ به عند 37°، واستُخدِم الغاز بخليط من ٩٥٪ من الأكسجين، و٥٪ من ثاني أكيسد الكربون. وتم بطريقة أيزومترية قياس الانقباض القلبي بناقل إزاحة قوة، وتم قياس معدل ضربات القلب عبر مقياس السرعة. وتمت إضافة مركب اختبار بطريقة تتابعية. وتم التعبير عن زيادة معدل ضربات القلب لكل دقيقة بعد إضافة

$١٠^{-٨}$ مولار من أيزو بروتيرينول حيث كان عبارة ١٠٠٪. وتم قياس كفاءة العقار حيث كان عبارة عن تركيز مركب الاختبار المطلوب لإنتاج ٥٠٪ من زيادة ضربات القلب لكل دقيقة (مثلاً: قيمة EC_{50}). وتم التعبير عن النتيجة في الجدول رقم (٢) التالي.

الجدول رقم (٢)

المركب رقم	قيمة EC_{50} (مولار)
٢٤	$< ١٠^{-٤}$
٢٥	$٧,٠ \times ١٠^{-٥}$
٢٦	$< ١٠^{-٤}$
٢٧	$٤,٩ \times ١٠^{-٥}$
٢٨	$٣,٠ \times ١٠^{-٥}$
٢٩	$< ١٠^{-٤}$
٣٠	$< ١٠^{-٤}$
٣١	$< ١٠^{-٤}$
٣٣	$٣,١ \times ١٠^{-٥}$
٣٥	$٣,٨ \times ١٠^{-٥}$
٣٦	$< ١٠^{-٤}$
٣٧	$٣,٣ \times ١٠^{-٥}$
٣٨	$٥,٨ \times ١٠^{-٦}$
٤٠	$٣,٥ \times ١٠^{-٥}$
٤٣	$٥,٨ \times ١٠^{-٥}$
٤٦	$٢,١ \times ١٠^{-٥}$
٤٧	$< ١٠^{-٤}$
٤٨	$١,٧ \times ١٠^{-٥}$
٤٩	$٦,٨ \times ١٠^{-٦}$
(R، R)- BRL ٣٧٣٤٤	$٢,٧ \times ١٠^{-٧}$

مثال الاختبار (٣)

تجربة قياس تأثيرات تحفيز مستقبل الأدرينالين β_2

تم عزل أرحام جرذان SD حاملة (٢١ يوم حمل)، وتم عمل شرائط طولية تصل إلى حوالي ١٥ مم من حيث الطول وحوالي ٥ مم من حيث العرض وهي خالية من الطبق القاعدة. وأُجريت التجربة وفقاً لطريقة Mangus. ولقد تم تعريض التحضيرات التي لها شد ٠,٥ جرام لمحلول Locke- Ringer تم الاحتفاظ به عند درجة حرارة 37°، واستُخدِم الغاز بخليط ٩٥٪ من الأكسجين، و٥٪ من ثاني أكسيد الكربون. وتم قياس الانقباضات الفورية للرحم بطريقة أيزومترية باستخدام ناقل إزاحة قوة، وتم تسجيلها. وتم بطريقة تراكمية إضافة مركب الاختبار إلى حمام Mangus كل ٥ دقائق. وتم قياس كفاءة العقار حيث كانت عبارة عن تركيز مركب الاختبار المطلوب لإنتاج ٥٠٪ من تثبيط انقباض الرحم (مثلاً: قيمة EC_{50}) وذلك من خلال مقارنة قيمة انقباض الرحم أثناء ٥ دقائق بعد إضافة مركب الاختبار مع قيمة انقباضات الرحم أثناء ٥ دقائق قبل إضافة مركب الاختبار الذي تم التعبير عنه على هيئة ١٠٠٥. ويوضح الجدول التالي رقم (٣) النتائج.

الجدول رقم (٣)

المركب رقم	قيمة EC_{50} (مولار)
٢٤	$١٠ \times ١,٠^{-٥}$
٢٥	$١٠ \times ١,٤^{-٥}$
٢٦	$١٠ \times ١,٤^{-٦}$
٢٧	$١٠ \times ٤,٩^{-٧}$
٢٨	$١٠ \times ١,٨^{-٦}$
٢٩	$١٠ \times ٣,٩^{-٦}$
٣٠	$١٠ \times ٢,٥^{-٥}$
٣١	$١٠ \times ١,٩^{-٦}$
٣٣	$١٠ \times ١,٣^{-٥}$
٣٥	$١٠ \times ١,٨^{-٦}$
٣٦	$١٠ \times ٢,٠^{-٥}$
٣٧	$١٠ \times ٧,٦^{-٥}$
٣٨	$١٠ \times ٢,٦^{-٦}$
٤٠	$١٠ \times ١,٠^{-٦}$
٤٣	$١٠ \times ٥,٣^{-٥}$
٤٦	$١٠ \times ٢,١^{-٧}$
٤٧	$١٠ \times ١,٧^{-٥}$
٤٨	$١٠ \times ٥,٢^{-٧}$
٤٩	$١٠ \times ٦,١^{-٨}$
(R ،R)- BRL -٣٧٣٤٤	$١٠ \times ٩,٠^{-٩}$

مثال الاختبار رقم (٤)

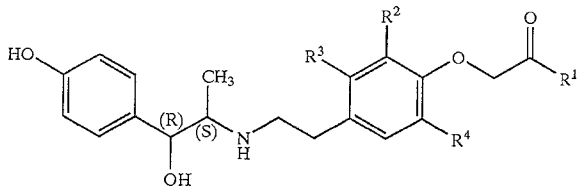
السمومية الحادة

تم عن طريق الفم إعطاء جرذين ICR ذكور عمرهما أربعة أسابيع ٢- [٢- كلـــورو -٤- [٢- [[(S١، R٢) -٢- هيدروكسي -٢- (٤- هيدروكسي فينيل) ١- ميثيل إيثيـــل أمينـــو] إيثيـــل] فينوكسي] أسيتات هيدروكلوريد بجرعة تصل إلى ٢ جرام/كجم. لم يُلاحظ أية حـــالات وفيـــات للحيوانات أثناء ٢٤ ساعة بعد الإعطاء مع مرور الوقت.

عناصر الحماية

١ ١ - مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative تمثله الصيغة

٢ العامة:

٣ 

٤ حيث تمثل R^1 مجموعة هيدروكسي hydroxy، أو مجموعة ألكوكسي صغير

٥ lower alkoxy، أو مجموعة أرالكوكسي aralkoxy، أو مجموعة أمينو amino، أو

٦ مجموعة أحادي mono أو ثنائي (ألكيل صغير) أمينو di(lower alkyl)amino؛ وتكون

٧ واحدة من R^2، وR^3 عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen، أو ذرة هالوجين halogen،

٨ أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl، أو مجموعة ألكوكسي صغير lower alkoxy،

٩ في حين أن الأخرى تكون عبارة عن ذرة هيدروجين hydrogen؛ وتمثل R^4 ذرة

١٠ هالوجين halogen، أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl ، أو مجموعة هالو (ألكيل

١١ صغير) halo(lower alkyl)، أو مجموعة هيدروكسي hydroxy، أو مجموعة ألكوكسي

١٢ صغير lower alkoxy، أو مجموعة أرالكوكسي aralkoxy، أو مجموعة سيانو cyano،

١٣ أو مجموعة نيترو nitro، أو مجموعة أمينو amino، أو مجموعة أحادي mono أو

١٤ ثنائي (ألكيل صغير) أمينو di(lower alkyl)amino، أو مجموعة كربامويل carbamoyl،

١٥ أو أحادي mono أو مجموعة ثنائي (ألكيل صغير) كربامويل

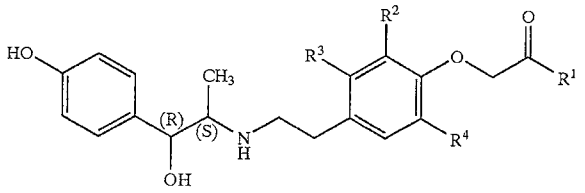
١٦ di(lower alkyl)carbamoyl، أو المجموعة التي تمثلها الصيغة العامة:

١٧ $-NHCOR^5$

١٨ (حيث R^5 تمثل ذرة هيدروجين hydrogen، أو مجموعة ألكيل صغير lower alkyl)؛

١٩ وتمثل ذرة الكربون carbon التي يُرمز لها بـــ (R) ذرة كربون carbon في تشكيل R؛
٢٠ وتمثل ذرة الكربون carbon التي يُرمز لها بـــ (S) ذرة كربون carbon في التشكيل S،
٢١ أو تمثل ملح منه مقبول صيدلانياً.

١ ٢ – مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative تمثلـــه الـــصيغة
٢ العامة:

٣ 

٤ حيث R^{1b} تمثل مجموعـــة هيدروكـــسي hydroxy، أو مجموعـــة ألكوكـــسي صـــغير
٥ lower alkoxy، وتمثل R^{3a} ذرة هيدروجين hydrogen، أو مجموعة الكيل صغير lower
٦ alkyl أو ذرة هالوجين halogen، أو مجموعـــة هيدروكـــسي hydroxy؛ وتمثـــل ذرة
٧ الكربون carbon المرموز لها بـــ (R) ذرة كربون carbon في التشكيل R؛ وتمثل ذرة
٨ الكربون carbon المرموز لها بـــ S ذرة كربون carbon في التشكيل S، أو ملح مقبول
٩ صيدلانياً منه.

١ ٣ – مشتق حمض فينوكسي phenoxyacetic acid derivative وفقاً لعنـــصر الحمايـــة
٢ رقم (٢)، ويتم اختياره من المجموعة المتكونة من:

٣ 2-[2-bromo-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amin
٤ o]ethyl]phenoxy]acetic acid,

٥ 2-[2-chloro-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]ami

no]ethyl]phenoxy]acetic acid,

2-[2,5-dichloro-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetic acid,

2-[2-hydroxy-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]am ino]ethyl]phenoxy]acetic acid,

ethyl 2-[2-chloro-4-[2-[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetat e,

ethyl 2-[2,5-dichloro-4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate,

ethyl 2-[4-[2-[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylp henoxy]acetate,

وملح مقبول صيدلانياً منه

٤ – تركيبة صيدلانية تشتمل على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٥ – عنصر لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، ويشتمل ذلك العنصر على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative

كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٦ - طريقة لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، ويشتمل ذلك العنصر على إعطاء مقدار فعال علاجياً من مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٧ - تركيبة صيدلانية حيث تشتمل على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٢)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٨ - عنصر لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، ويشتمل ذلك العنصر على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٢)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٩ - طريقة لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، وتشتمل تلك الطريقة على إعطاء مقدار فعال علاجياً من مشتق حمض فينوكسي أسيتيك

phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٢)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

١٠ - تركيبة صيدلانية تشتمل على مشتق حمض فينوكسي phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٣)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

١١ - عنصر لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، ويشتمل ذلك العنصر على مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٣)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

١٢ - طريقة لمنع أو علاج السمنة، وزيادة السكر في الدم، والأمراض الناتجة عن الحركة الزائدة للأمعاء، وزيادة عدد مرات التبول، والتبول اللاإرادي، والاكتئاب، والأمراض الناتجة عن الحصوات المرارية، أو الحركة الزائدة للقناة المرارية، وتشتمل تلك الطريقة على إعطاء مقدار فعال علاجياً من مشتق حمض فينوكسي أسيتيك phenoxyacetic acid derivative كمكون فعال وفقاً لعنصر الحماية رقم (٣)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.