

[11] رقم النشر: SA 04250351 A

[43] تاريخ النشر: 1426/11/01 هـ

الموافق: 2005/12/03 م



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] طلب براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي : Int. CL.: A61K 031/000	[72] اسم المخترع : ديرج سوذرلاند براون، إيان الون ناش
[30] بيانات الأسبقية : GB 0324790.5 2003/10/24	[71] مقدم الطلب : استرازينيكا ايه بي العنوان : الرمز البريدي: اس إي - 85 151 سوديرتالجي، السويد الجنسية : سويدية
	[74] الوكيل : المحامي سليمان ابراهيم العمار
	[21] رقم الطلب : 04250351
	[22] تاريخ الابداع : 1425/09/09 هـ الموافق : 2004/10/23 م

[54] اسم الاختراع : مشتقات الأميد

AMIDE DERIVATIVES

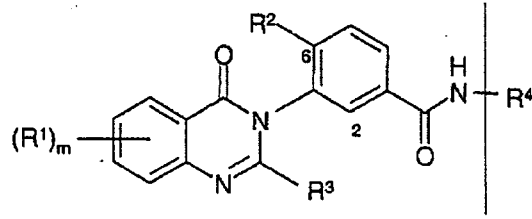
[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمركب الصيغة العامة |: حيث m عبارة عن قيمة تتراوح ما بين صفر-٢، وحيث تمثل كل من R1 مجموعة مثل الهيدروكس، والهالوجينو، والترای فلورو ميثيل سيكليل غير متجانس، وسيكليل أوكسي غير متجانس؛ و R2 عبارة عن هالوجينو، أو ترای فلورو ميثيل، أو (6C-1) الكيل؛ و R3 عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (C1-6) الكيل؛ و R4 عبارة عن (6C-3) سيكلو الكيل؛ أو ملح منها مقبول من الناحية الصيدلانية. كما يتعلق الاختراع بعمليات لتحضير تلك المركبات، وبالتركيبات الصيدلانية المشتمة عليها، واستخدامها في علاج الأمراض والحالات المرضية التي تسببها السيتوكينات

بسم الله الرحمن الرحيم

(مشتقات الأמיד)

الملخص

يتعلق الاختراع بمركب الصيغة العامة I:



حيث m عبارة عن قيمة تتراوح ما بين صفر-٢، وحيث تمثل كل من R¹ مجموعة مثل الهيدروكسي، والهالوجينو، والتراي فلورو ميثيل سيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسي غير متجانس؛ و R² عبارة عن هالوجينو، أو تراي فلورو ميثيل، أو (1-6C) الكيل؛ و R³ عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (1-6C) الكيل؛ و R⁴ عبارة عن (3-6C) سيكلو الكيل؛ أو ملح منها مقبول من الناحية الصيدلانية. كما يتعلق الاختراع بعمليات لتحضير تلك المركبات، وبالتركيبات الصيدلانية المشتمة عليها، واستخدامها في علاج الأمراض والحالات المرضية التي تسببها السيتوكينات

(مشتقات الأמיד)

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمشتقات الأמיד، أو أملاحها المقبولة من الناحية الصيدلانية والتي يستفاد منها كمثبطات للأمراض التي يسببها السيتوكين. كما يتعلق الاختراع بعمليات لتصنيع مشتقات الأמיד المذكورة، وبتراكيبات صيدلانية تشتمل عليها، وباستخدامها في طرق علاجية بفضل قدرتها على تثبيط مرض يسببه السيتوكين. ٥

وتعتبر مشتقات الأמיד التي تم الكشف عنها في الاختراع الحالى مثبطات لانتاج سيتوكينات مثل عامل النخر الورمي (TNF) من نوع $TNF\alpha$ مثلاً، وأعضاء مختلفة من عائلة الإنترليوكين (IL) مثل IL-1 و IL-6 و IL-8. وبناء على ذلك يمكن الاستفادة من مشتقات الأמיד في هذا الاختراع في علاج الأمراض أو الحالات المرضية التي يحدث فيها إنتاج مفرط للسيتوكينات، أى تلك التي يتم فيها إنتاج $TNF\alpha$ أو IL-1 بشكل مفرط. ومن المعروف أنه يتم إنتاج السيتوكينات بواسطة خلايا مختلفة مثل الخلايا الأحادية أو الخلايا البلعمية الكبيرة، وأن ذلك يؤدي إلى مختلف التأثيرات الفسيولوجية التي يعتقد أنها ضرورية في المرض أو في الحالة المرضية مثل الالتهاب أو التنظيم المناعي. وعلى سبيل المثال فإن $TNF\alpha$ و IL-1 قد كان لها دور في تسلسل الإشارات الخلوية الذي يعتقد بأنه يسهم في الحالات المرضية مثل الالتهاب والحساسية والسمية التي يستحثها السيتوكين. ومن المعروف أيضاً أنه في بعض ١٥

الأجهزة أو النظم الخلوية يكون إنتاج TNF سابقاً أو متوسطاً لإنتاج سيتوكينات أخرى مثل

.IL-1

وقد أدت المستويات غير العادية من السيتوكينات أيضاً إلى إنتاج مركبات الإيكوسانويد
النشطة من الناحية الفسيولوجية مثل البروستاجلاندين والليوكوترابين، وإلى تحفيز تحرر
وانطلاق إنزيمات التحلل البروتيني مثل الكولاجيناز، وإلى تحفيز الجهاز المناعي عن طريق
تحفيز خلايا T المساعدة، وإلى تنشيط الخلايا الناقضة العظمية مؤدية بذلك إلى إعادة امتصاص
الكالسيوم، وإلى تحفيز استئراء الخلايا وتكوّن الأوعية.

وصف عام للاختراع

ويعتقد أيضاً أن للسيتوكينات دور في إنتاج وتطور الحالة المرضية مثل الأمراض الالتهابية
وأعراض الحساسية، ومنها -مثلاً- التهاب المفاصل (وتحديداً التهاب المفاصل الروماتويدي،
والتهاب المفاصل العظمية، والنقرس)، والتهاب قناة المعدة والأمعاء (وتحديداً مرض الأمعاء
الالتهابي، والتهاب القولون التقرحي، ومرض كرون، والتهاب المعدة)، والأمراض الجلدية
(وتحديداً داء الصدفية، والأكزيما، والتهاب الجلد) والأمراض التنفسية (وتحديداً الربو،
والتهاب الشعب الهوائية، والتهاب الأنف التحسسي، ومرض الانسداد الرئوي المزمن،
ومتلازمة ضيق التنفس في البالغين)، وفي إنتاج وتطور اضطرابات وعائية قلبية مختلفة
واضطرابات الأوعية المخية المختلفة، مثل فشل القلب الاحتقاني، وفشل القلب الحاد، وتمزق
عضلة القلب، وتكوّن صفائح التصلب العصيدي، وارتفاع ضغط الدم، وتجمع الصفائح
الدموية، والذبحة الصدرية، وأمراض السكتة الدماغية، والاصابات الناتجة عن معاودة الترويه،
والاصابات الوعائية بما في ذلك المرض الوعائي المعاوّد للتضييق والمرض الوعائي السطحي أو

المحيطي، واضطرابات العمليات الأيضية في العظام مثل مسامية العظام (بما في ذلك المسامية العظمية التي تحدث في الشيخوخة وبعد سن اليأس)، ومرض "باجت"، وأنبثاق العظام، وفرط تكوّن الكالسيوم في الدم، وفرط نشاط الغدد جارات الدرقية، وتصلب العظام، والتهاب ما حول الاسنان، والتغيرات العادية في أيض العظام والتي قد ترافق مع التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل العظيمة. وقد عرف أيضاً أن الإنتاج المفرط للـ سيتوكينات يؤدي إلى حدوث مشكلات تتعلق بالعدوى البكتيرية و/أو الفطرية و/أو الفيروسية مثل الصدمة السامة الباطنية، والصدمة الانتانية، ومتلازمة الصدمة السمية، كما أن لتلك السيتوكينات دور في إصابات وجراحات الجهاز العصبي المركزي (CNS) مثل الرضح العصبي والصدمة الناتجة عن فقر الدم الموضعي الاحتباسي. كما وجد أيضاً أن فرط إنتاج السيتوكينات يسبب أو يسارع في ظهور أمراض تشتمل على إعادة الامتصاص في الغضاريف والعضلات، والتليف الرئوي، وتشمع الرئة، وتليف الكلى، وحالات الدنف التي وجدت في بعض الأمراض المزمنة مثل تلك الأمراض الخبيثة أو أمراض نقص المناعة المكتسبة (AIDS) أو مرض الانسداد الرئوي المزمن، وفي حالات استئصال الورم وانبثاق الورم، والتصلب المتعدد. وقد وجد أيضاً أن فرط إنتاج السيتوكين يسبب حالات الألم.

وهناك دليل على الدور المركزي الذي يؤديه TNF α في تسلسل الاشارات الخلوية ومن ثم في التهاب المفاصل الروماتويدي، وقد تم الكشف عن ذلك في دراسات سريرية حول الأجسام المضادة الخاصة بـ TNF α British Journal of 1125 and The Lancet, 1994, 344, 1125 and British Journal of

وعلى ذلك يعتقد أن سيتوكينات مثل $TNF\alpha$ و $IL-1$ تعتبر أسباب هامة لأنواع مختلفة من الأمراض والحالات المرضية. لذلك فمن المتوقع أن تثبيط إنتاج و/أو تأثيرات تلك السيتوكينات سيكون مفيداً في الوقاية والعلاج من تلك الأمراض والحالات المرضية.

الوصف التفصيلي

٥ ودون الرغبة في الإشارة إلى أن مشتقات الأמיד التي تم الكشف عنها في عمليات الاختراع الحالى وإلى نشاطها الدوائى الذى يرجع فقط إلى تأثيرها في عملية بيولوجية واحدة، فإنه يعتقد هنا أن مشتقات الأמיד تثبط تأثيرات السيتوكينات عن طريق منع نشاط أنزيم $P38$ كيناز، وهو الإنزيم المعروف بكونه بروتين رابط وكابح لنشاط السيتوكين (يشار إليه فيما بعد بـ CSBP)، وإنزيم كيناز الخاص بمعاودة التنشيط (يشار إليه فيما بعد بـ RK) وهو عضو في طائفة البروتين المنشط بالميتوجين (يشار إليه فيما بعد بـ MAP) وذلك ضمن إنزيمات من نوع الكيناز المعروفة بأنها تنشط عند تعرضها لإجهاد فسيولوجى ناتج عن اشعاع مؤين، ومواد سامة للخلايا، وسموم مثل السموم الباطنية التي تشتمل على السكريات العديدة الدهنية البكتيرية، ومن خلال عوامل مختلفة مثل سيتوكينات $TNF\alpha$ و $IL-1$. ومن المعروف أن إنزيم $P38$ كيناز يقوم بفسفرة بعض البروتينات في الخلية والى تدخل في الخطوات الإنزيمية المسلسلة المؤدية إلى التكون الحيوى وإلى إخراج السيتوكينات مثل $TNF\alpha$ و $IL-1$. ومن المثبطات المعروفة لإنزيم $P-38$ كيناز لتلك التي وردت في المرجع الآتى:

G. J. Hanson in Expert Opinions on Therapeutic Patents,
1997, 7, 729-733. p38 kinase is known to exist in isoforms identified as p38 α and p38 β .

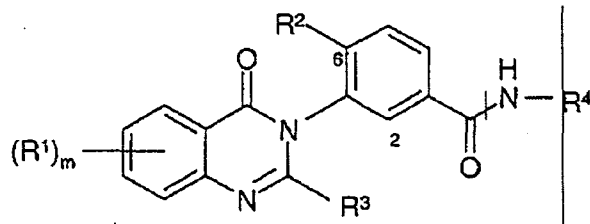
وتعتبر مشتقات الأמיד التي تم الكشف عنها في الاختراع الحالي مثبطات لانتاج سيتوكينات مثل TNF، وتحديدًا TNF α ، وأنواع مختلفة من الأنترليوكين، وتحديدًا IL-1. والمعروف وفقاً لطلب البراءة الدولية رقم ٥٥١٥٣ / ٢٠٠٠ أن بعض مشتقات البتراميد تعد مثبطات لانتاج سيتوكينات مثل TNF وأنواع مختلفة من الأنترليوكين. ومن المركبات التي تم الكشف عنها

٥ مركب ٣- [٥-٢- كلورو بيريد-٤- يل كربونيل أمينو) -٢- ميثيل فينيل] -٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٣، ٤- داى هيدروكينازولين -٤- أون (المركب - أ- المقارن). ومن المركبات الأخرى التي تم الكشف عنها مركب ٣- [٥-٣، ٥- داى فلورو بتراميدو) -٢- ميثيل فينيل] -٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٣، ٤- داى هيدرو كينازولين -٤- أون (المركب - ب المقارن).

١٠ هذا ولم يتم الكشف في هذه الوثيقة عن مشتق أميد يحمل المجموعة الاستبدالية (3-6C) سيكلو ألكيل أمينو كربونيل عند الموضع -٣ في المحور الوسطى ٦- ميثيل فينيل. وقد وجدنا الآن أن لتلك المركبات نشاط قوى مثبط للسيتوكين، وذات جوانب مرغوبة تتعلق بالنشاط الدوائى.

وصف عام للاختراع :

١٥ وفقاً لجانب أول في الاختراع الحالي فإنه يقوم مركب الصيغة العامة I



حيث:

m - عبارة عن صفر أو ١ أو ٢

R¹ - عبارة عن هالوجينو، هيدروكسي، أو سيانو، أو تراى فلورو ميثيل، أو تراى فلورو

ميثوكسي، أو (1-6C) ألكوكسي، أو (2-6C) الكينيل، أو (2-6C) الكاينيل، أو (2-6C)

الكانويل، أو (1-6C) ألكيل ثيو، أو (1-6C) ألكيل سلفينيل، أو (1-6C) ألكيل سلفونيل، أو

هيدروكسي - (2-6C) الكوكسي، أو أمينو - (2-6C) الكوكسي، أو سيانو - (2-6C) ٥

الكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) الكوكسي، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو

(2-6C) ألكوكسي، أو داي [(1-6C) ألكوكسي - (2-6C) الكوكسي، أو كربامويل (1-)

6C) الكوكسي، أو N - (1-6C) - ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (1-)

6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-)

6C) ألكيل، أو كربامويل - (1-6C) ألكيل، أو N - (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ١٠

ألكيل، أو هيدروكسي - (2-6C) ألكيل أمينو، أو سيانو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو هالوجينو

- (2-6C) ألكيل أمينو، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكوكسي - (2-6C)

ألكيل أمينو، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أريل غير متجانس،

أو أريل غير متجانس - (1-6C) - ألكيل، أو أريلوكسي غير متجانس، أو أريل غير

متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أمينو غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو ١٥

سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أوكسي غير متجانس، أو سيكليل

أوكسي غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس،

وحيث أن أي من مجموعات الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير المتجانس في

المستبدل R¹ تكون حاملة بشكل اختياري لـ ١ أو ٢ من المجموعات الاستبدالية المختارة من

الهيدروكسي، والهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) الكينيل، و(2-6C) الكلينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، والكربوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، وN- (1-6C) ألكيل كربامويل، وN- (1-6C) ألكيل [ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، ودای (1-6C) [ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، ودای [ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،

١٠ وحيث أن أي من المستبدلات R^1 التي جاء التعريف بها سابقا والتي تشتمل على مجموعة CH_2 وتكون متصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 متصلة بذرة نيتروجين أو كربون تحمل بشكل اختياري على كل من المجموعات CH_2 و CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، ودای فلورو ميثيل، وترای فلورو ميثوكسي، وأوكسو، وكربوكسي، وكربامويل، وأستاميدو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل ١٥ أو كسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، ودای [1-6C) - ألكيل] أمينو، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (2-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، والكربامويل، وN- (1-6C) ألكيل كربامويل، وN، N- دای [1-6C)

ألكيل] كربامويل، و(1-6C) سلفونيل، و(1-6C) سلفامويل، وأريل غير متجانس، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسي غير متجانس، وحيث أن أية مجموعة من السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من المستبدلات أو كسو أو ثيو كسو.

٥ - R^2 عبارة عن هالوجينو، أو تراى فلورو ميثيل، أو (1-6C) ألكيل،

- R^3 عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (1-6C) الكيل؛ و

- R^4 عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R^4 مستبدلة اختيارياً بوحدة أو

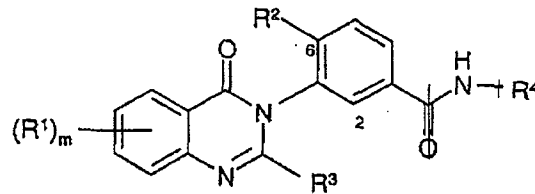
أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C)

ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) الكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C)

١٠ ألكيل أمينو، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو؛

- أو ملح من هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.

- ووفقاً لجاناب آخر من الاختراع الحالى فإنه يعرض هنا مركب الصيغة العامة I:



حيث:

١٥ - m عبارة عن صفر أو ١ أو ٢؛

ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو- (1-6C) ألكيل، وداى- [(1-6C)- ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،

وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء التعريف بها سابقاً والتي تشتمل على مجموعة CH_2 تكون متصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 تكون متصلة بذرة كربون، قد تحمل هنا على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهيدروكسى، والأمين، و، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) الكلينيل، و(1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى- [(1-6C) ألكيل] أمينو؛

وحيث أن أية مجموعة سيكليل غير متجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً واحدة أو اثنتين من مستبدلات الأوكسو أو الثيوكسو.

10 - R^2 عبارة عن هالوجينو، أو تراى فلورو ميثيل، أو (1-6C) ألكيل،

- R^3 عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (1-6C) ألكيل؛

- R^4 عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R^4 مستبدلة اختيارياً بواحدة أو

بأكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسى، والأمينو، و(1-6C)

الكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، أو (1-6C) ألكوكسى، أو (1-6C)

ألكيل أمينو، وداى- [(1-6C) ألكيل] أمينو؛ 10

أو ملح من هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.

وفي هذه المواصفة فإن الاصطلاح (1-6C) ألكيل يضم هنا مجموعات الألكيل ذات السلسلة المستقيمة أو المتفرعة مثل البروبيل، والأيزوبروبيل، و t بيوتيل. وتعتبر الإشارات إلى مجموعات فردية من الألكيل مثل "البروميل" وكأنها قاصرة فقط على السلسلة المستقيمة، بينما تعبر الإشارات إلى مجموعات فردية من الألكيل ذو السلسلة المتفرعة مثل "الأيزوبروبيل" وكأنها قاصرة فقط على السلسلة المتفرعة. وفي هذه المواصفة فإن الاصطلاح (3-6C) سيكلو ألكيل يضم هنا السيكلو بروبييل، والسيكلو بيوتيل، والسيكلو بنتيل، والسيكلو بنتيل، والسيكلو هكسيل. أما الإشارات إلى مجموعات فردية من السيكلو الكيل فتعتبر وكأنها قاصرة فقط على تلك المجموعات التي بها حلقة تحتوى على ٥ ذرات.

ويجب أن تدرك أن بعض مركبات الصيغة العامة I التي جاء التعريف بها عاليه قد تتواجد في أشكال نشطة ضوئياً أو في أشكال راسمية، وذلك بفضل واحدة أو أكثر من ذرات الكربون غير المتناظرة، وأن هذا الاختراع يضم في تعريفه أى من تلك الأشكال النشطة ضوئياً أو الأشكال الراسمية ذات الخصائص المثبطة للستوكينات، وتحديدًا TNF. وقد تجرى عملية تخليق الأشكال النشطة ضوئياً باتباع الطرق القياسية في الكيمياء العضوية المعروفة جيداً في هذا المجال، أى مثلاً عن طريق التخليق من مواد بادئة نشطة ضوئياً، أو بتحليل الشكل الراسمي. وبالمثل يمكن تقييم الخصائص التثيضية ضد TNF باستخدام الطرق المعملية القياسية التي ستم الإشارة إليها فيما بعد.

وهناك قيمة مناسبة لـ R^1 عندما تكون أريل، وهى - مثلاً - فينيل، أو إندينيل، أو إندانيل، أو نفثيل، أو تتراهيدرونفثيل، أو فلورينيل، ويفضل الفينيل.

وهناك قيمة مناسبة لـ R^1 عندما تكون أربيل غير متجانس، وهي - مثلاً - عبارة عن حلقة عطرية أحادية بها ٥ أو ٦ ذرات، أو حلقة ثنائية بها ٩ أو ١٠ ذرات، أو حلقة ثلاثية بها ١٣ أو ١٤ ذرة وبكل حلقة ٥ ذرات حلقة غير متجانسة تختار من الأكسجين، والنيتروجين، والكبريت، مثل الفيوريل، والبيروليل، والثينيل، والأوكسازوليل، وأيزوكسازوليل، وإيميدازوليل، وبيرازوليل، وثيازوليل، وأيزوثيازوليل، وأوكسا ديازوليل، وثياديازوليل، وترايازوليل، وتترازوليل، وبيريديل، وبيريدازينيل، وبيريميدينيل، وبيرازينيل، و١، ٣، ٥- تراي زينيل، وبتروفيورانيل، وإندوليل، وبتروثينيل، وبتروكسازوليل، وبتريميدازوليل، وبتروثيازوليل، وإندازوليل، وبتروفيورازانيل، وكسوينوليل، وأيزوكوينوليل، وكينازولينيل، وكوينوكسالينيل، وسينولينيل، ونفثيريدينيل، وكربازوليل، ودای بترو فيورانيل، ودای بترو ثيوفينيل، وS، S- دای أو كسو دای بترو ثيو فينيل، وزانثينيل، ودای بترو ١-، ٤- دای أو كسينيل، وفينو كسائينيل، وفينو كسازينيل، ودای بتروثينيل، وفينو ثيازينيل، وثيائثرينيل، وبتروفيوروبيريديل، وبيريدو إندوليل، وأكريدينيل أو فينائثرديدنيل؛ ويفضل الفيوريل، أو الثينيل، أو الأوكسازوليل، أو الأيزوكسازوليل، أو إيميدازوليل، أو بيرازوليل، أو ثيلزوليل، أو أيزوثيازوليل، أو بيريديل، أو بيريدازينيل، أو بيريميدينيل، أو بيرازينيل، أو بتروفيورانيل، أو إندوليل، أو بتروثينيل، أو بتروكسازوليل، أو بتريميدازوليل، أو بتروثيازوليل، أو إندازوليل، أو بتروفيورازانيل، أو كسوينوليل، أو أيزوكوينوليل، أو كينازولينيل، أو كسوينوكسالينيل، أو نفثيريدينيل، أو كربازوليل، أو دای بترو فيورانيل، أو دای بترو ثيوفينيل، أو زانثينيل؛ والمفضل أكثر الفيوريل،، أو الثينيل، أو أيزوكسازوليل، أو الثيازوليل، أو بيريديل، أو بتروثينيل، أو بتروفيورانيل، أو كسوينوليل، أو كربازوليل،، أو دای بترو ثيوفيرانيل، أو دای بترو ثيو فينيل.

وهناك قيمة مناسبة لـ R1 عندما تكون سيكليل غير متجانس، وهي - مثلاً - حلقة أحادية أو ثنائية غير عطرية مشبعة كلياً أو جزئياً وبها ٣ إلى ١٠ ذرات، أو بها ٥-٧ ذرات تكون ٥ ذرات منها عبارة عن ذرات غير متجانسة تختار من الأكسجين، والنتروجين، والكبريت، أي مثلاً أوكسيرانيل، أو كسيتانيل، أو أزيدينييل، أو تتراهيدروفورانيل، أو تتراهيدروبيرانيل، أو بيرولينيل، أو بيروليدينييل، أو إيميدازولينيل، أو إيميدازوليدينييل، أو بيازولينيل، أو بيلزوليدينييل، أو ١، ١ - ١ - داي أكسيدو أيزو ثيازوليدينييل، أو مورفولينيل، أو ثيومورفولينيل، أو تتراهيدرو - ١، ١ - ٤ - ثيازينيل، أو ١، ١ - ١ - داي أوكسو تتراهيدرو - ١، ١ - ٤ - ثيازينيل، أو بيريدينيل، أو بيريدينيل متجانس، أو بربازينيل، أو بربازينيل متجانس، أو داي هيدرو بيريدينيل، أو تتراهيدرو بيريدينيل، أو داي هيدرو بيريميدينيل، أو تتراهيدرو بيريميدينيل، أو مشتقات بترينية منها مثل ٢، ٣ - داي هيدرو بترو فيورانيل، أو ٢، ٣ داي هيدرو بترو ثينيل، أو إندولينيل، أو أيزو إندولينيل، أو كروماتيل، أو أيزو كرومانيل، ويفضل هنا أزيدينييل - ١ - ١ - ٣ - بيرولين - ١ - ١ - ييل، أو بيروليدين - ١ - ١ - ييل، أو ١، ١ - ١ - داي أكسيدو أيزو ثيازوليدين - ٢ - ٢ - ييل، أو مورفولينو، أو ١، ١ داي أوكسو تتراهيدرو - H٤ - ١، ٤ - ثيازين - ٤ - ييل، أو بيريدين - ٣ - ييل، أو البيريدين - ٤ - ييل، أو بيريدين - ١ - ١ - ييل غير متجانس، أو بيريدينو، أو بربازين - ١ - ١ - ييل، أو بربازين متجانس - ١ - ييل. وهناك قيمة مناسبة لمثل تلك المجموعة، وهي تحمل هنا ١ أو ٢ من مستبدلات الأوكسو، أو ١، ٢ من مستبدلات الثيوكسو، أي مثلاً ٢ - أوكسو بيروليدينييل، أو ٢ - ثيو بيروليدينييل، أو ٢ - أوكسو إيميدازوليدينييل، أو ٢، ٥ - داي أوكسو بيروليدينييل، أو ٢، ٥ - داي أوكسو إيميدازوليدينييل، أو ٢، ٦ - داي أوكسو بيريدينيل.

وهناك قيمة مناسبة لـ R^4 أو R^1 عندما تكون أى منهما عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، أو لـ المستبدل ضمن مجموعة R^1 عندما يكون عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، وتمثل هذه القيمة في حلقة كربونية أحادية مشبعة بها ٣-٦ ذرات مثل السيكلو بروبييل، أو السيكلو بيوتيل، أو السيكلو بنتيل، أو السيكلو هكسيل، ويفضل هنا السيكلو بروبييل، أو السيكلو بنتيل، أو السيكلو بيوتيل، والأكثر تفضيلاً السيكلو بروبييل.

ويمكن - على سبيل المثال - أن تكون القيمة المناسبة لمستبدل ضمن R^1 عندما يكون عبارة عن (3-6C) ألكيل - (1-6C) ألكيل هي سيكلو بروبييل ميثيل، أو سيكلو بيوتيل ميثيل، أو سيكلو بنتيل ميثيل، أو سيكلو هكسيل ميثيل، أو سيكلو بروبييل إيثيل، ويفضل السيكلو بروبييل ميثيل، أو السيكلو بروبييل إيثيل، والمفضل أكثر هو السيكلو بروبييل ميثيل.

وهناك قيم مناسبة لمجموعات R^1 ، R^2 ، R^3 المختلفة، أو للمستبدلات المختلفة لـ R^1 ، أو على مجموعة الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير المتجانس، وهذه تشمل على:

- بالنسبة للهالوجينو: الفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل: ميثيل، إيثيل، بروبييل، أيزوبروبييل، و-t بيوتيل؛

- بالنسبة لـ (2-6C) ألكينيل: فينيل، وأليل؛

- بالنسبة لـ (2-6C) ألكاينيل: إيثينيل، و-c بروينيل؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسى: ميثوكسى، وإيثوكسى، وبروبوكسى،

وأيزوبروبوكسى، وبيوتوكسى؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل ثيو: ميثيل ثيو، وإيثيل ثيو، وبروبيل ثيو؛
- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل سلفينيل: ميثيل سلفينيل، وإيثيل سلفينيل، وبروبيل سلفينيل؛
- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل سلفونيل: ميثيل سلفونيل، وإيثيل سلفونيل، وبروبيل سلفونيل؛ ٥
- بالنسبة للهيدروكسي - (2-6C) - ألكوكسي: ٢- هيدروكسي إيثوكسي، و٣- هيدروكسي بروبوكسي، و٢- هيدروكسي - ١- ميثيل إيثوكسي، و٢- هيدروكسي - ٢- بروبوكسي، و٤- هيدروكسي بيوتوكسي؛
- بالنسبة للسيانو - (1-6C) ألكوكسي: سيانو ميثوكسي، و٢- سيانو إيثوكسي، و٣- سيانو بروبوكسي؛ ١٠
- بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسي - (2-6C) ألكوكسي: ٢- ميثوكسي إيثوكسي، و٢- إيثوكسي إيثوكسي، و٣- ميثوكسي بروبوكسي، و٢- ميثوكسي - ١- ميثيل إيثوكسي، و٤- إيثوكسي بيوتوكسي؛
- بالنسبة للكربامويل - (1-6C) ألكوكسي: كربامويل ميثوكسي، و٢- كربامويل إيثوكسي؛ ١٥

- بالنسبة لـ N-(1-6C) ألكيل كربامويل- (1-6C) ألكوكسي: N- ميثيل كربامويل
ميثوكسي، و ٢- (N- إيثيل كربامويل) إيثوكسي، و ٣- (N- ميثيل كربامويل)
بروبوكسي؛

- بالنسبة لـ (3-6C) سيكلو ألكيل- (1-6C) ألكيل: (3-6C) سيكلو ألكيل
ميثيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل إيثيل؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل أمينو: ميثيل أمينو، وإيثيل أمينو، وبروبيل أمينو؛

- بالنسبة لـ داي [(1-6C) ألكيل] أمينو: داي ميثيل أمينو، وداي إيثيل أمينو، وN-
إيثيل -N- ميثيل أمينو؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسي كربونيل: ميثوكسي كربونيل، وإيثوكسي كربونيل،
وبروبوكسي كربونيل، وt- بيوتوكسي كربونيل؛

- بالنسبة لـ N-(1-6C) ألكيل كربامويل: N- ميثيل كربامويل، وn- إيثيل
كربامويل، وN- بروبييل كربامويل؛

- بالنسبة لـ N، N- داي (1-6C) ألكيل] كربامويل: N، N- داي ميثيل كربامويل،
ون- إيثيل -N- ميثيل كربامويل، وN، N- داي إيثيل كربامويل؛

- بالنسبة لـ (2-6C) ألكانويل: أسيتيل، وبروبيونيل؛

٥

١٠

١٥

- بالنسبة للهالوجينو - (1-6C) ألكيل: فلورو ميثيل، وكلورو ميثيل، وبرومو ميثيل،
وداي فلورو ميثيل، وداي كلورو ميثيل، وداي برومو ميثيل، و٢- فلورو إيثيل،
و٢- كلورو إيثيل، و٢- برومو إيثيل؛

- بالنسبة للهيدروكسي - (1-6C) ألكيل: هيدروكسي ميثيل، و٢- هيدروكسي
إيثيل، و١- هيدروكسي إيثيل، و٣- هيدروكسي برويل؛

- بالنسبة للكربامويل - (1-6C) ألكيل: كربامويل ميثيل، و١- كربامويل إيثيل، و٢-
كربامويل إيثيل، و٣- كربامويل برويل؛

- بالنسبة لـ N - (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكيل: N- ميثيل كربامويل
ميثيل، وn- إيثيل كربامويل ميثيل، وN- برويل كربامويل ميثيل، و١- (N- ميثيل
كربامويل) إيثيل، و١- (N- إيثيل كربامويل) إيثيل، و٢- (N- ميثيل كربامويل)
إيثيل، و٢- (N- إيثيل كربامويل) إيثيل، و٣- (N- ميثيل كربامويل) برويل؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل: ميثوكسي ميثيل، وإيثوكسي ميثيل،
و١- ميثوكسي إيثيل، و٢- ميثوكسي إيثيل، و٢- إيثوكسي إيثيل، و٣- ميثوكسي
برويل؛

- بالنسبة للأمينو - (1-6C) ألكيل: أمينو ميثيل، و٢- أمينو إيثيل، و١- أمينو إيثيل،
و٣- أمينو برويل؛

- بالنسبة للكربوكسي - (1-6C) ألكيل: كربوكسي ميثيل، و١- كربوكسي إيثيل،
و٢- كربوكسي إيثيل، و٣- كربوكسي برويل، و٤- كربوكسي بيوتيل؛

- بالنسبة للسيانو - (1-6C) ألكيل: سيانو ميثيل، و٢- سيانو إيثيل، و١- سيانو إيثيل،
و٣- سيانو بروبييل؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل: ميثيل أمينو ميثيل، وإيثيل أمينو
ميثيل، و١- ميثيل أمينو إيثيل، و٢- إيثيل أمينو إيثيل، و٣- ميثيل أمينو بروبييل؛

٥ - بالنسبة لـ داي - [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل: داي ميثيل أمينو ميثيل،
وداي إيثيل أمينو ميثيل، و١- داي ميثيل أمينو إيثيل، و٢- داي ميثيل أمينو إيثيل،
و٣- داي ميثيل أمينو بروبييل؛

- بالنسبة للأمينو - (2-6C) ألكوكسي: ٢- أمينو إيثوكسي، و٢- أمينو - ١- ميثيل
إيثوكسي، و٣- أمينو بروبو كسي، و٢- أمينو - ٢- ميثيل بروبو كسي، و٤- أمينو
بيوتو كسي؛ ١٠

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي: ٢- ميثيل أمينو إيثوكسي،
و٢- ميثيل أمينو - ١- ميثيل إيثوكسي، و٣- إيثيل أمينو بروبو كسي؛ و٣- إيثيل
أمينو بروبو كسي.

- بالنسبة لـ داي - [(1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي: ٢- داي ميثيل أمينو
إيثوكسي، و٢- داي إيثيل أمينو إيثوكسي، و٢- داي ميثيل أمينو بروبو كسي، و٢-
داي ميثيل أمينو - ٢- ميثيل إيثوكسي، و٣- داي ميثيل أمينو بروبو كسي، و٤-
داي ميثيل أمينو بيوتو كسي، و٢- (N- ميثيل - N- إيثيل - N- أيزو بروبييل أمينو)
إيثوكسي؛ ١٥

- بالنسبة للأمينو - (2-6C) ألكيل أمينو: ٢- أمينو إيثيل أمينو، و٣- بروبييل أمينو،
و٢- أمينو - ٢- ميثيل بروبييل أمينو، و٤- أمينو بيوتيل أمينو؛

- بالنسبة للهالوجينو - (2-6C) ألكيل أمينو: ٢- فلورو إيثيل أمينو، و٢- كلورو إيثيل
أمينو، و٢- برومو إيثيل أمينو، و٣- فلورو بروبييل أمينو، و٣- كلورو بروبييل أمينو؛

٥ - بالنسبة للهيدروكسي - (2-6C) ألكيل أمينو: ٢- هيدروكسي إيثيل أمينو، و٣-
هيدروكسي بروبييل أمينو، و٢- هيدروكسي - ٢- ميثيل بروبييل أمينو، و٤-
هيدروكسي بيوتيل أمينو؛

- بالنسبة للسيانو - (1-6C) ألكيل أمينو: سيانو ميثيل أمينو، و٢- سيانو إيثيل أمينو،
و٣- سيانو بروبييل أمينو؛

١٠ - بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسي - (2-6C) ألكيل أمينو: ٢- ميثوكسي إيثيل أمينو،
و٢- إيثوكسي إيثيل أمينو، و٣- ميثوكسي بروبييل أمينو، و٣- إيثوكسي بروبييل
أمينو؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو: ٢- ميثيل أمينو إيثيل أمينو،
و٢- إيثيل أمينو إيثيل أمينو، و٢- بروبييل أمينو إيثيل أمينو، و٣- ميثيل أمينو بروبييل
١٥ أمينو، و٣- إيثيل أمينو بروبييل أمينو، و٢- ميثيل أمينو - ٢- ميثيل بروبييل أمينو،
و٤- ميثيل أمينو بيوتيل أمينو؛

- بالنسبة لـ داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو ٢- داي ميثيل أمينو
إيثيل أمينو، و٢- (N- إيثيل -N- ميثيل أمينو) أليل أمينو، و٢- داي إيثيل أمينو

إيثيل أمينو، و٢-داى بروبييل أمينو إيثيل أمينو، و٣-داى ميثيل أمينو بروبييل أمينو،
و٣-داى إيثيل أمينو بروبييل أمينو، و٢-داى ميثيل أمينو -٢- ميثيل بروبييل أمينو،
و٤-داى ميثيل أمينو بيوتيل أمينو؛

وهناك قيمة مناسبة لـ R^1 وقيم مناسبة للمستبدل على R^1 أو R^4 ، وهذه تشتمل على:

٥ - بالنسبة للأريل (1-6C) ألكيل: بتريل، و٢- فينيل إيثيلين و٢- فينيل بروبييل، و٣-
فينيل بروبييل؛

- بالنسبة للأريل - (1-6C) ألكوكسى: بتريل أوكسى، و٢- فينيل إيثوكسى؛

- بالنسبة للأريل أوكسى: فينو كسى، و٢- نفثيل أوكسى؛

- بالنسبة للأريل أمينو: أنيلينو؛

١٠ - بالنسبة للأريل غير المتجانس - (1-6C) ألكيل: أريل غير متجانس إيثيل، و٢- أريل
غير متجانس بروبييل، و٣- أريل غير متجانس بروبييل؛

- بالنسبة للأريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى: أريل غير متجانس ميثوكسى،

و٢- أريل غير متجانس إيثوكسى؛

- بالنسبة للسيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل سيكليل غير متجانس ميثيل، و٢-

١٥ سيكليل غير متجانس إيثيل، و٢- سيكليل غير متجانس بروبييل، و٣- سيكليل غير

متجانس بروبييل؛

- بالنسبة للسيكليل غير المتجانس - (1-6C) ألكوكسى: سيكليل غير متجانس

ميثوكسى، و٢- سيكليل غير متجانس إيثوكسى؛

- بالنسبة لـ (2-6C) ألكانويل أو كسى: إسيثوكسى، وبروبيونيل أو كسى؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكانويل أمينو: فورماميدو، وأسيتاميدو، وبروبيوناميدو؛

- بالنسبة لـ (1-6C) ألكوكسى كربونيل - (1-6C) ألكيل: ميثوكسى كربونيل ميثيل،

وإيثوكسى كربونيل ميثيل، و t بيوتوكسى كربونيل ميثيل، و١- ميثوكسى كربونيل

إيثيل، و١- إيثوكسى كربونيل إيثيل، و٢- ميثوكسى كربونيل إيثيل، و٢-

إيثوكسى كربونيل إيثيل، و٣- ميثوكسى كربونيل برويل، و٣- إيثوكسى كربونيل

برويل؛

١٠ ومن الأملاح المناسبة المقبولة من الناحية الصيدلانية لمركب الصيغة العامة I- مثلاً- ملح

إضافة الحامض لمركب الصيغة العامة I والذي يكون قاعدياً بدرجة كافية، وملح إضافة

الحامض مع حامض غير عضوى أو حامض عضوى مثل الهيدروكلوريك، أو

الهيدروبروميك، أو الكبريتيك، أو الفوسفوريك، أو التراى فلورو أسيتيك، أو الستريك، أو

الماليك، أو الطرطريك، أو الفيوماريك، أو الهيميفوماريك، أو السكينيك، أو الهيميسكسينيك،

١٥ أو الماندليك، أو الميثان سلفونيك، أو الداى ميثان سلفونيك، أو إيثان - ١، ٢ - سلفونيك، أو

البترين سلفونيك، أو السلسليك، أو ٤ - تولوين سلفونيك.

وهناك يتم أخرى لـ m ، و R^1 ، و R^2 ، و R^3 ، و R^4 ، وهي كالاتى ويمكن استخدامها- إذا ما اقتضى الأمر ذلك - مع أى من التعريفات أو عناصر الحماية أو النماذج التي تم تعريفها فيمل سبق أو تلك التي سيأتى التعريف بها فيما بعد:

- m عبارة عن صفر، أو ١، أو ٢.

- m عبارة عن ١ أو ٢

- m عبارة عن ١.

- m عبارة عن ٢.

- R^1 عبارة عن هالوجينو، هيدروكسى، أو سيانو، أو تراى فلورو ميثيل، أو تراى فلورو ميثوكسى، أو (1-6C) ألكوكسى، أو (2-6C) الكينيل، أو (2-6C) الكاينيل، أو (2-6C) الكانويل، أو (1-6C) ألكيل ثيو، أو (1-6C) ألكيل سلفينيل، أو (1-6C) ألكيل سلفونيل، أو هيدروكسى - (2-6C) الكوكسى، أو أمينو - (2-6C) الكوكسى، أو سيانو - (2-6C) الكوكسى، أو (1-6C) ألكيل أمينو [ألكيل] (1-6C) ألكوكسى، أو داي [ألكيل] (1-6C) ألكوكسى، أو -N (1-6C) الكوكسى، أو كربامويل (1-6C) ألكوكسى، أو أمينو - (1-6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكوكسى، أو داي [ألكيل] (1-6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل - (1-6C) ألكيل، أو -N (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكيل، أو هيدروكسى - (2-6C) ألكيل أمينو، أو سيانو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو هالوجينو

(2-6C) ألكيل أمينو، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكوكسى - (2-6C) ألكيل أمينو، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أرييل غير متجانس، أو أرييل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو أرييلوكسى غير متجانس، أو أرييل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى، أو أرييل أمينو غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسى غير متجانس، أو سيكليل أو كسى غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى، أو سيكليل أمينو غير متجانس،

٥

R^1 - عبارة عن هالوجينو، وهيدروكسى، و(1-6C) ألكوكسى، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(2-6C) ألكانويل، و(1-6C) ألكيل ثيو، و(1-6C) ألكيل سلفونيل، وأمينو - (2-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل سلفونيل، وأمينو - (2-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل ألكوكسى، وداي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل، وكرامويل - (1-6C) ألكيل، وأرييل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسى غير متجانس، وسيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى،

١٥

وحيث أن أى من مجموعات الأرييل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 يمكن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسى، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسى، و(3-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و N - (1-6C) ألكيل كربامويل، و N ، - N داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل،

١٥

وهالوجينو- (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي- (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي-
(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي- (1-6C) ألكيل، وسيانو- (1-6C) ألكيل؛

وحيث أن أي من المستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو نتروجين تكون اختيارياً
حاملة على كل من مجموعات CH_2 أو CH_3 واحدة أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من
الهالوجينو، والهيدروكسي، والترای فلورو ميثيل، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل،
و(1-6C) ألكوكسي، ودای [(1-6C) ألكيل] أمينو، و(1-6C) ألكوكسي- (1-6C) ألكيل،
و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، وأريل غير متجانس- (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس
وسيكليل أو كسي غير متجانس؛

10 - R^1 عبارة عن هالوجين، أو هيدروكسي، أو (1-6C) ألكوكسي، أو (2-6C) ألكينيل،
أو (2-6C) ألكاينيل، أو (2-6C) ألكانويل، أو (1-6C) ألكيل ثيو، أو (1-6C) ألكيل
سلفونيل، أو أمينو- (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو- (2-6C)
ألكوكسي، أو دای- [(1-6C) ألكيل] أمينو- (2-6C) ألكوكسي، أو دای [(1-6C)
ألكيل] أمينو- (1-6C) ألكيل، أو كربامويل- (1-6C) ألكيل، أو أريل غير متجانس
15 - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل أو كسي غير متجانس، أو
سيكليل غير متجانس- (1-6C) ألكوكسي.

وحيث أن أي من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1
يمكن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسي،
وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل- (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو

ألكيل - (1-6C) ألكوكسى، و (3-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكوكسى كربونيل، و (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل كربامويل، و N، N- داي [ألكيل (1-6C)] كربامويل، و هالوجينو - (1-6C) ألكيل، و هيدروكسى - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، و سيانو - (1-6C) ألكيل؛

٥ وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو نتروجين تكون اختيارياً حاملة على كل من مجموعات CH_2 أو CH_3 واحدة أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسى، والتراي فلورو ميثيل، و (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (1-6C) ألكوكسى، و داي [ألكيل (1-6C)] أمينو، و (1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسى كربونيل، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، و سيكليل غير متجانس و سيكليل أو كسى غير متجانس؛

١٥ - R^1 عبارة عن فلورو، أو كلورو، أو برومو، أو يودو، أو هيدروكسى، أو ميثوكسى، أو إيثوكسى، أو بروبوكسى، أو أسيتيل، أو ميثيل ثيو، أو إيثيل ثيو، أو ميثيل سلفونيل، أو إيثيل سلفونيل، أو ٢- أمينو إيثوكسى، أو ٢- أمينو - ١- ميثيل إيثوكسى، أو ٣- أمينو بروبوكسى، أو ٢- أمينو - ٢- ميثيل بروبوكسى، أو ٢- ميثيل أمينو إيثوكسى، أو ١- ميثيل أمينو بروبوكسى، أو ٢- داي ميثيل أمينو إيثوكسى، أو ٢- داي إيثيل أمينو إيثوكسى، أو ٢- داي ميثيل أمينو بروبوكسى، أو ٢- داي ميثيل أمينو - ٢- ميثيل أو كسى، أو ٣- داي ميثيل أمينو بروبوكسى، أو داي ميثيل أمينو ميثيل، أو داي إيثيل أمينو

ميثيل، أو ١- تراى ميثيل أمينو إيثيل، أو ٢- داى ميثيل أمينو إيثيل، أو ٣- داى ميثيل أمينو برويل، أو كربامويل ميثيل، أو ١- كربامويل ميثيل، أو ٢- كربامويل إيثيل، أو ٣- كربامويل برويل، أو أريل ميثيل غير متجانس، أو أريل إيثيل غير متجانس، أو سيكليل ميثوكسى غير متجانس، أو ٢- سيكليل إيثوكسى غير متجانس،

٥

حيث أن أى من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 يكمن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسى، والفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو، والمثيل، والإيثيل، والبرويل، والأيزوبرويل، والسيكلو بيوتيل ميثيل، وسيكلو برويل ميثيل، وسيكلو بيوتيل ميثوكسى، وسيكلو برويل ميثوكسى، وأستيل، وميثوكسى، وإيثوكسى، وبروبوكسى، وميثوكسى كربونيل ميثيل، وإيثوكسى كربونيل ميثيل، و-t- بيوتوكسى كربونيل ميثيل، و١- ميثوكسى كربونيل إيثيل، و١- إيثوكسى كربونيل إيثيل، و٢- ميثوكسى كربونيل إيثيل، و٢- إيثوكسى كربونيل ميثيل، و٣- ميثوكسى كربونيل برويل، و٣- إيثوكسى كربونيل برويل، وn- ميثيل كربامويل، وN- إيثيل كربامويل، وN- برويل كربامويل، وN، N داى ميثيل كربامويل، وN إيثيل -N ميثيل كربامويل، وN، N داى إيثيل كربامويل، وفلورو ميثيل، وكلورو ميثيل، وبرومو ميثيل، وداى فلورو ميثيل، وداى كلورو ميثيل، وداى برومو ميثيل، و٢- فلورو إيثيل، و٢- كلورو إيثيل، و٢- برومو إيثيل، وهيدروكس ميثيل، و٢- هيدروكسى إيثيل، و١- هيدروكسى إيثيل، و٣- هيدروكسى برويل، وميثوكسى ميثيل، وإيثوكسى ميثيل، و١- ميثوكسى إيثيل، و٢- ميثوكسى إيثيل، و٢- إيثوكسى إيثيل، و٣- ميثوكسى برويل، وسيانو ميثيل، و٢- سيانو إيثيل، و١- سيانو إيثيل، و٣- سيانو برويل؛

٢٥

- 6C) - ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكوكسى، أو أمينو - (1-6C) ألكيل، أو (1-)
6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،
أو كربامويل - (1-6C) ألكيل، أو N - (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكيل،
أو هيدروكسى - (2-6C) ألكيل أمينو، أو سيانو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو هالوجينو
- (2-6C) ألكيل أمينو، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكوكسى - (2-)
6C) ألكيل أمينو، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أريل
غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) - ألكيل، أو أريلوكسى غير
متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى، أو أريل أمينو غير متجانس،
أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل
أو كسى غير متجانس، أو سيكليل أو كسى غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى، أو
سيكليل أمينو غير متجانس،

- حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها سابقاً والتي تشتمل على مجموعات CH_2
المتصلة بذرتين من الكربون أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو ذرة نروجين قد تحمل
اختيارياً على مجموعة CH_2 أو CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من
الفلور، والكلور، والبروم، واليود، والهيدروكسى، وتراى فلورو ميثيل، وميثيل، وإيثيل،
وبروبيل، وأيزوبروبيل، و-t بيوتيل، وسيكلو بروبيل، وسيكلو بيوتيل، وسيكلو بنتيل،
وميثوكسى، وإيثوكسى، وبروبوكسى، وأيزوبروبوكسى، و-t بيوتوكسى، وداي ميثيل
أمينو، وداي إيثيل أمين، و-N- إيثيل -N- ميثيل أمينو، وميثوكسى ميثيل، وإيثوكسى ميثيل،
و١- ميثوكسى إيثيل، و٢- ميثوكسى إيثيل، و٢- إيثوكسى إيثيل، و٣- ميثوكسى
بروبيل، وميثوكسى كربونيل، وإيثوكسى كربونيل، وبروبوكسى كربونيل، و-t بيوتوكسى

كربونيل، و بريدنيل ميثيل، و بريدنيل ايثيل، و بريدنيل متجانس، و بـرازينيل، و بـرازينيل متجانس، و مورفولينيل، و داي هيدرو بريدنيل، و تـتراهيدرو بريدنيل، و داي هيدرو بريميدنيل، و تـتراهيدرو بريميدنيل، و بريدنيل او كسي، و بيرولودنيل او كسي.

R¹ عبارة عن أمينو (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو داي (1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو، أو داي (1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أريل، أو أريل - (1-6C) ألكيل، أو أريل (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أو كسي، أو أريل أمينو، أو أريل غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أو كسي، أو أريل أمينو، أو أريل غير متجانس، أو أريل أو كسي غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو أريل أو كسي غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أمينو غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسي غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس؛

١٥ وحيث أن أي من مجموعات الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R¹ قد يحمل اختيارياً ١-٢ مجموعة استبدال مختارة من الهيدروكسي، والهالوجينو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكوكسي، و كربوكسي، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل، و (1-6C) ألكوكسي

كربونيل. (1-6C) ألكيل، و-N (1-6C) ألكيل كربامويلن وN، -N داي - (1-6C) ألكيل كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، والأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي. (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيلن وسيانو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداي - (1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل؛

وحيث أن أي من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي - (1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو؛

وحيث أن أي من مجموعات السيلكيل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل هنا وبشكل اختياري واحدة أو أكثر من مجموعات أو كسو أو ثيو كسو الأستبدالية.

- R^1 عبارة عن أريل، أو أريل - (1-6C) ألكيل، أو أريل - (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أو كسي، أو أريل أمينو، أو أريل غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو أريل أو كسي غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو أريل أمينو غير مجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسي غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس،

حيث أن أي من الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير المتجانس في مستبدل R^1 قد يحمل اختيارياً ١-٢ مجموعة استبدال مختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي - ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C)-N ألكيل كربونيل، وN، -N داي [ألكيل (1-6C) كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي - [ألكيل (1-6C) أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداي - (1-6C) ألكيل؛

وحيث أن أية مجموعة سيكليل غير متجانس في مستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مجموعات اوكسو أو ثيوكسو الاستبدالية.

- R^1 عبارة عن أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو داي - [ألكيل (1-6C) أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو داي - [ألكيل (1-6C) أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو؛

حيث أن أي من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها سابقاً والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة يمكن أن تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_2 المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي-[(1-6C) ألكيل] أمينو؛

R^1 - عبارة عن سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس- (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسي غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس-(1-6C) ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس؛

حيث أن أي مجموعة من السيكليل غير المتجانس في مستبدل R^1 قد يحمل اختيارياً ١-٢ من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(2-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل-(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، وكربوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل-(1-6C) ألكيل، وN-N- داي [(1-6C) ألكيل كربامويل، وN- داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي-[(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو- (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي-(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي-(1-6C) ألكيل، سيانو-(1-6C) ألكيل، وكربوكسي-(1-6C) ألكيل، وأمينو-(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو-(1-6C) ألكيل، وداي-[(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل؛

وحيث أن أى من مستبدلات R¹ التي جاء تعريفها سابقاً والتي تشتمل على مجموعة CH₂ المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH₃ المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من CH₂ أو CH₃ المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسى، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) الكيل أمينو، وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

R¹ - عبارة عن سيكليل غير متجانس، أو سيكليل أوكسى غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى؛

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R¹ قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسى، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل - (1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل - N، N - داى - (1-6C) ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى [1- (1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسى - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداى - (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل؛

حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - [(1-6C) ألكيل] أمينو؛

- R^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس أو سيكليل أو كسي غير متجانس؛

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل كربامويل؛ وN، N- داى - [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداى - [(1-6C) ألكيل أمينو] - (1-6C) ألكيل؛

حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على

كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وأمينو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكيل أمينو، وداى - [(1-6C) ألكيل] أمينو؛

R^1 - عبارة عن حلقة أحادية أو ثنائية غير عطرية مشبعة كلياً أو جزئياً وتحتوى على ٣-١٠ ذرات، أو حلقة أحادية بها ٥-٧ ذرات منها ٥ ذرات غير متجانسة يتم اختيارها من مجموعة تتكون من الأوكسجين والتروجين والكبريت،

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكوكسي، و كربوكسي، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، و N ، N - داى - [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و (2-6C) ألكانويل، وأمينو، و (1-6C) ألكيل أمينو، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداى - [(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل]؛

حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على

كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - [ألكيل (1-6C)] أمينو؛

R^1 - عبارة عن سيكليل غير متجانس أو سيكليل أو كسي غير متجانس،

٥ حيث أن أية مجموعة من السيكليل غير المتجانس في مستبدل R^1 يمكن أن يحمل اختيارياً ١- ٢ من المستبدلات المختارة من (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل.

R^1 - عبارة عن مورفولينيل، أو ثيومورفولينيل، أو بيريدينيل، أو بيريدينيل أو كسي، أو

١٠ بيريدينيل متجانس، أو بيرازينيل، أو بيرازينيل متجانس،

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢

من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C)

ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)

ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)

١٥ ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C)

ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل كربامويل؛

N ، N - داى - [ألكيل (1-6C)] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل

أمينو، وداى [ألكيل (1-6C)] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C)

ألكيل، و(1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسى - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، ودائ - (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل؛

٥ حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسى، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل أمينو، ودائ - (1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو؛

R^1 - عبارة عن سيكليل غير متجانس أو سيكليل أو كسى غير متجانس،

١٠ حيث أن أية مجموعة من السيكليل غير المتجانس في مستبدل R^1 يمكن أن يحمل اختيارياً ١- ٢ من المستبدلات المختارة من (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل. (1-6C) ألكيل، وهيدروكسى - (1-6C) ألكيل.

R^1 - عبارة عن مورفولينيل، أو ثيو مورفولينيل، أو بيريدينيل، أو بيريدينيل أو كسى، أو

١٥ بيريدينيل متجانس، أو بيريدينيل أو كسى، أو بيريدينيل متجانس، أو بيرازينيل، أو بيرازينيل متجانس،

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسى، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C)

ألكيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسى - (1-6C) ألكيل.

R^1 - عبارة عن بيريدينيل، أو بيريدينيل أو كسى، أو بيريدينيل متجانس، أو بيرازينيل، أو بيرازينيل متجانس، حيث أن أى من المجموعات في مستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من المستبدلات المختارة من الميثيل، والإيثيل، والبرويل، وأيزوبرويل، وسيكلو برويل ميثيل، و-t بيوتوكسى كربونيل، و-t بيوتوكسى كربونيل ميثيل، و-C هيدروكسى إيثيل.

- R^1 عبارة عن ٤- ميثيل بيرازين - ١- يل.

- R^2 عبارة عن هالوجينو، أو تراى فلورو ميثيل، أو (1-6C) ألكيل.

- R^2 عبارة عن تراى فلورو ميثيل أو (1-6C) ألكيل.

- R^2 عبارة عن تراى فلورو ميثيل أو ميثيل. ١٠

- R^2 عبارة عن ميثيل.

- R^3 عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (1-6C) ألكيل.

- R^3 عبارة عن هيدروجين أو هالوجينو.

- R^3 عبارة عن هيدروجين أو كلورو.

- R^3 عبارة عن كلورو. ١٥

- R^3 عبارة عن هيدروجين.

- R⁴ عبارة عن (36C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R⁴ مستبدلة اختياريًا بوحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

٥ - R⁴ عبارة عن (3-5C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R⁴ مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

١٠ - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، أو سيكلو بيوتيل، أو سيكلو بنتيل، وقد تكون R⁴ مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، وهيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

١٥ - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل، وقد تكون R⁴ مستبدل اختياريًا باحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

- R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تكون R⁴ مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C)

ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل أمينو، ودأى- [(1-6C) ألكيل] أمينو.

5 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تكون مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، الهيدروكسى، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسى.

6 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تستبدل اختياريًا بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو، والكلورو، والهيدروكسى، والميثيل، والإيثيل، والميثوكسى.

7 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تكون مستبدلة اختياريًا بالميثيل أو الميثوكسى.

8 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تكون مستبدلة اختياريًا بالميثيل.

9 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، أو سيكلو بيوتيل، أو سيكلو بنتيل.

10 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، أو سيكلو بيوتيل.

11 - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل.

وهناك مركبات جديدة خاصة في هذا الاختراع، وهي تشمل - مثلاً - على مشتقات

الأميد ذات الصيغة العامة I أو أملاحها المقبولة من الناحية الصيدلانية، حيث:

$$1 = m^- \quad (1) \quad 10$$

R^1 - عبارة عن سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسي غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) - ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس،

حيث أن أي من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢

٥ من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكوكسي، و كربوكسي، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل، و N، N - داي - [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و (2-6C) ألكانويل، و أمينو، و (1-6C) ألكيل أمينو، و داي [(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، و هيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و سيانو - (1-6C) ألكيل، و كربوكسي - (1-6C) ألكيل، و أمينو - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، و داي - [(1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل]؛

١٥ حيث أن أي من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، و أمينو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكيل أمينو، و داي - [(1-6C) ألكيل] أمينو؛

- R² عبارة عن تراى فلورو ميثيل أو ميثيل

- R³ عبارة عن هيدروجين أو كلورو،

- R⁴ عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R⁴ مستبدلة اختياريًا بواحد أو أكثر

من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل،

و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو،

وداى - (1-6C) ألكيل] أمينو.

(ب)

$$1 = m -$$

- R¹ عبارة عن سيكليل غير متجانس أو سيكليل أو كسي غير متجانس،

١٠ حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في المستبدل R¹ قد تحمل اختياريًا ١-٢

من مجموعات الاستبدال المختارة من هيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C)

ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)

ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)

ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، وكربوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C)

١٥ ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، وN- (1-6C) ألكيل كربامويل؛ وN، N- داى -

[(1-6C) ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى [1-)

(6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)

ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو

-(1-6C)- ألكيل، و(1-6C) ألكيل أمينو -(1-6C)- ألكيل، وداى -(1-6C) ألكيل أمينو
-(1-6C) ألكيل؛

حيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون واحدة قد تحمل اختيارياً على كل من مجموعتي CH_2 و CH_3 واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من هيدروكسي، وأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى -(1-6C) ألكيل [ألكيل] أمينو؛

- R^2 عبارة عن ميثيل؛

- R^3 عبارة عن هيدروجين؛

10 - R^4 عبارة عن سيكلو برويل، وقد يكون مستبدل اختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى [ألكيل] أمينو

(ج) - $m = 1$

15 - R^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس أو سيكليل أو كسي غير متجانس،

حيث أن أى من مجموعات السيكليل غير المتجانس في مستبدل R^1 قد تحمل اختيارياً ١-٢ من مواد الاستبدال المختارة من (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل -(1-6C) ألكيل،

و(1-6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل - (1-6C) ألكوكسى
كربونيل - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسى - (1-6C) ألكيل؛

- R² عبارة عن ميثيل؛

- R³ عبارة عن هيدروجين

٥ - R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد تستبدل اختيارياً بواحدة أو أكثر من المستبدلات
المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسى، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C)
ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسى.

(د) m- ١

- R¹ عبارة عن مورفولينيل، أو ثيومورفولينيل، أو بيريدينيل، أو بسبريدينيل أو كسى،
١٠ أوبيريدينيل متجانس، أوبرازينيل، أو بربازينيل متجانس،

حيث أن أى مجموعة من السيكليل غير المتجانس في مستبدل R¹ قد تحمل اختيارياً ١-٢ من
المستبدلات المختارة من (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)
ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكوكسى كربونيل - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسى
- (1-6C) ألكيل؛

- R² عبارة عن ميثيل؛ ١٥

- R³ عبارة عن هيدروجين؛

- R⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل.

(هـ) - $1 = m$

R - عبارة عن بيريدينيل، أو بيريدينيل أو كسبي، أو بيرازينيل، أو بيرازينيل غير متجانس، حيث أن أية مجموعة في مستبدل R^1 يمكن أن تحمل اختيارياً ١-٢ من المستبدلات المختارة من الميثيل، والإيثيل، والبروبيل، والأيزوبروبيل، والسيكلو بروبييل ميثيل، و-t- بيوتوكسي كربونيل، و-t- بيوتوكسي كربونيل ميثيل، و٢- هيدروكسي إيثيل؛

R² - عبارة عن ميثيل؛

R³ - عبارة عن هيدروجين؛

R⁴ - عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل.

(و) - $1 = m$

R¹ - عبارة عن هالوجينو، هيدروكسي، أو سيانو، أو تراي فلورو ميثيل، أو تراي فلورو ميثوكسي، أو (1-6C) ألكوكسي، أو (2-6C) الكينيل، أو (2-6C) الكاينيل، أو (2-6C) الكانويل، أو (1-6C) ألكيل ثيو، أو (1-6C) ألكيل سلفينيل، أو (1-6C) ألكيل سلفونيل، أو هيدروكسي - (2-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو سيانو - (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو (2-6C) ألكوكسي، أو داي [(1-6C) ألكوكسي] - (2-6C) ألكوكسي، أو كربامويل (1-6C) ألكوكسي، أو N- (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (1-6C) ألكيل، أو (1-6C) ألكيل

6C) ألكيل أمينو- (1-6C) ألكيل، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،
أو كربامويل - (1-6C) ألكيل، أو N- (1-6C) ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكيل،
أو هيدروكسي - (2-6C) ألكيل أمينو، أو سيانو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو هالوجينو
- (2-6C) ألكيل أمينو، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو (1-6C) ألكوكسي - (2-)
6C) ألكيل أمينو، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أرييل
غير متجانس، أو أرييل غير متجانس - (1-6C) - ألكيل، أو أرييلوكسي غير
متجانس، أو أرييل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي، أو أرييل أمينو غير
متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو
سيكليل أوكسي غير متجانس، أو سيكليل أوكسي غير متجانس - (1-6C)
ألكوكسي، أو سيكليل أمينو غير متجانس،

٥

١٠

وحيث أن أي من مجموعات الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير المتجانس في
المستبدل R¹ تكون حاملة بشكل اختياري لـ ١ أو ٢ من المجموعات الاستبدالية المختارة من
الهيدروكسي، والهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) الكينيل، و(2-6C) الكلينيل، و(3-6C)
سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-)
6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، والكربوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل،
و(1-6C) ألكوكسي كربونيل - (1-6C) ألكيل، وN- (1-6C) ألكيل كربامويل، وN-
داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي
[(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-)
6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل، وكربوكسي - (1-6C)

١٥

ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،

وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء التعريف بها سابقاً والتي تشتمل على مجموعة CH_2 وتكون متصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 متصلة بذرة نيتروجين أو كربون تحمل بشكل اختياري على كل من المجموعات CH_2 و CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من

المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، وداى فلورو ميثيل، وتراى فلورو ميثوكسي، وأوكسو، وكربوكسي، وكربامويل، وأسيتاميدو، و (1-6C) ألكيل، و (2-6C) ألكينيل، و (2-6C) ألكاينيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل، و (3-6C) سيكلو ألكيل أوكسي، و (1-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكيل أمينو، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، و (1-6C) ألكوكسي - (2-6C) ألكوكسي، و (1-6C) ألكوكسي كربونيل، والكربامويل، و (1-6C) -N ألكيل كربامويل، وN، N - داى [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و (1-6C) سلفونيل، و (1-6C) سلفامويل، وأريل غير متجانس، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أوكسي غير متجانس،

وحيث أن أية مجموعة من السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل اختياريًا ١ أو ٢ من المستبدلات أوكسو أو ثيوكسو.

- R^2 عبارة عن تراى فلورو ميثيل، أو ميثيل؛

- R^3 عبارة عن هيدروجين؛

R^4 - عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل وقد تستبدل اختياريًا بوحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو، والكلورو، والهيدروكسي، والميثيل، والإيثيل، والميثوكسي.

$$١ = m - (z)$$

R^1 - عبارة عن هالوجينو، وهيدروكسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) ألكانويل، و(1-6C) ألكيل ثيو، و(1-6C) ألكيل سلفونيل، وأمينو - (2-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل سلفونيل، وأمينو - (2-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسي، وداي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أوكسي غير متجانس، وسيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي،

وحيث أن أي من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 يمكن أن تحمل اختياريًا ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و(3-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل كربامويل، و(1-6C) ألكيل [ألكيل] كربامويل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل؛

وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو نتروجين تكون اختياريًا حاملة على كل من مجموعات CH_2 أو CH_3 واحدة أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والتراي فلورو ميثيل، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي، وداى [(1-6C) ألكيل] أمينو، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس وسيكليل أو كسي غير متجانس؛

- R^2 عبارة عن ميثيل؛

- R^3 عبارة عن هيدروجين؛

١٠ - R^4 عبارة عن سيكلو بروبيل أو سيكلو بيوتيل، وقد تستبدل اختياريًا بوحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو، والكلورو، والهيدروكسي، والميثيل، والأيثيل، والميثوكسي.

(ح) $1 = m$

١٥ - R^1 عبارة عن فلورو، أو كلورو، أو برومو، أو يودو، أو هيدروكسي، أو ميثوكسي، أو إيثوكسي، أو بروبوكسي، أو أسيتيل، أو ميثيل ثيو، أو إيثيل ثيو، أو ميثيل سلفونيل، أو إيثيل سلفونيل، أو ٢- أمينو إيثوكسي، أو ٢- أمينو - ١- ميثيل إيثوكسي، أو ٣- أمينو بروبوكسي، أو ٢- أمينو - ٢- ميثيل بروبوكسي، أو ٢- ميثيل أمينو إيثوكسي، أو ٢- ميثيل أمينو - ١- ميثيل أو كسي، أو ٣- إيثيل أمينو

بروبوكسى، أو ٢- دای میثیل أمینو إیثوكسى، أو ٢- دای إیثیل أمینو إیثوكسى،
أو ٢- دای میثیل أمینو بروبوكسى، أو ٢- دای میثیل أمینو -٢- میثیل أو كسى،
أو ٣- دای میثیل أمینو بروبوكسى، أو دای میثیل أمینو میثیل، أو دای إیثیل أمینو
میثیل، أو ١- ترای میثیل أمینو إیثیل، أو ٢- دای میثیل أمینو إیثیل، أو ٣- دای
میثیل أمینو برویل، أو كربامویل میثیل، أو ١- كربامویل إیثیل، أو ٢- كربامویل
إیثیل، أو ٣- كربامویل برویل، أو أریل میثیل غیر متجانس، أو أریل إیثیل غیر
متجانس، أو سیکلیل میثوكسى غیر متجانس،، أو ٢- سیکلیل إیثوكسى
غیر متجانس،

حيث أن أى من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1
١٠ يكمن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسى،
والفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو، والمثيل، والإيثيل، والبرويل، والأيزوبرويل،
والسيكلو بيوتيل میثیل، وسيكلو برویل میثیل، وسيكلو بيوتيل میثوكسى، وسيكلو برویل
میثوكسى، وأستیل، ومیثوكسى، وإیثوكسى، وبروبوكسى، ومیثوكسى كربونیل میثیل،
وإیثوكسى كربونیل میثیل، و-t- بيوتوكسى كربونیل میثیل، و١- میثوكسى كربونیل إیثیل،
١٥ و١- إیثوكسى كربونیل إیثیل، و٢- میثوكسى كربونیل إیثیل، و٢- إیثوكسى كربونیل
و٣- میثوكسى كربونیل برویل، و٣- إیثوكسى كربونیل برویل، وn- میثیل
كربامویل، وN- إیثیل كربامویل، وN- برویل كربامویل، وN، N دای میثیل كربامویل،
وN إیثیل -N- میثیل كربامویل، وN، N دای إیثیل كربامویل، وفلورو میثیل، وكلورو
میثیل، وبرومو میثیل، ودای فلورو میثیل، ودای كلورو میثیل، ودای برومو میثیل، و٢-
٢٠ فلورو إیثیل، و٢- كلورو إیثیل، و٢- برومو إیثیل، وهيدروكس میثیل، و٢- هيدروكسى

إيثيل، و ١- هيدروكسي إيثيل، و ٣- هيدروكسي بروبييل، وميثوكسي ميثيل، وإيثوكسي ميثيل، و ١- ميثوكسي إيثيل، و ٢- ميثوكسي إيثيل، و ٢- إيثوكسي إيثيل، و ٣- ميثوكسي بروبييل، و سيانوميثيل، و ٢- سيانو إيثيل، و ١- سيانو إيثيل، و ٣- سيانو بروبييل؛

وحيث أن أي من مستبدلات R^1 التي جاء لتعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو نتروجين قد تكون حاملة بشكل اختياري على كل من مجموعات CH_2 و CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو، والهيدروكسي، والستراي فلورو ميثيل، والميثيل، والإيثيل، والبروبييل، والأيزوبروبييل، و-t-بيوتيل، وسيكلو بروبييل، وسيكلو بيوتيل، وسيكلو بنتيل، وميثوكسي، وإيثوكسي، وبروبوكسي وأيزوبروبوكسي، و-t-بيوتوكسي، وداي ميثيل أمينو، وداي إيثيل أمينو، و-N-إيثيل-N-ميثيل أمينو، وميثوكسي ميثيل،

وإيثوكسي ميثيل، و ١- ميثوكسي إيثيل، و ١- ميثوكسي إيثيل، و ٢- ميثوكسي إيثيل، و ٢- إيثوكسي إيثيل، و ٣- ميثوكسي بروبييل، وميثوكسي كربونيل، وإيثوكسي كربونيل، وبروبوكسي كربونيل، و-t-بيوتوكسي كربونيل، وأريل ميثيل غير متجانس، وأريل إيثيل غير متجانس، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسي غير متجانس.

- R^2 عبارة عن ميثيل؛

- R^3 عبارة عن هيدروجين؛

- R^4 عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل، وقد تستبدل اختياريًا بالميثيل.

(ط) $1 = m$

R^1 - عبارة عن فلورو، أو كلورو، أو برومو، أو يودو، أو هيدروكسي، أو ميثوكسي، أو إيثوكسي، أو بروبوكسي، أو أسيتيل، أو ميثيل ثيو، أو إيثيل ثيو، أو ميثيل سلفونيل، أو إيثيل سلفونيل، أو ٢-أمينو إيثوكسي، أو ٢-أمينو -١-ميثيل إيثوكسي، أو ٣-أمينو بروبوكسي، أو ٢-أمينو -٢-ميثيل بروبوكسي، أو ٢-ميثيل أمينو إيثوكسي، أو ٢-ميثيل أمينو -١-ميثيل أو كسي، أو ٣-إيثيل أمينو بروبوكسي، أو ٢-دای ميثيل أمينو إيثوكسي، أو ٢-دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو ٢-دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو ٢-دای ميثيل أمينو -٢-ميثيل أو كسي، أو ٣-دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو ٣-دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو ٢-دای ميثيل أمينو إيثيل، أو ٣-دای ميثيل أمينو بروبييل، أو ١-كربامويل ميثيل، أو ٢-كربامويل إيثيل، أو ٣-كربامويل إيثيل، أو ٣-كربامويل بروبييل، أو ٣-كربامويل بروبييل، أو أريل ميثيل غير متجانس، أو أريل إيثيل غير متجانس، أو سيكليل ميثوكسي غير متجانس،، أو ٢-سيكليل إيثوكسي غير متجانس،

١٥ حيث أن أي من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في R^1 يمكن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من الهيدروكسي، والفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو، والمثيل، والإيثيل، والبروبييل، والأيزوبروبييل، والسيكلو بيوتيل ميثيل، وسيكلو بروبييل ميثيل، وسيكلو بيوتيل ميثوكسي، وسيكلو بروبييل ميثوكسي، وأسيتيل، وميثوكسي، وإيثوكسي، وبروبوكسي، وميثوكسي كربونيل ميثيل،

وإيثوكسي كربونيل ميثيل، و-t- بيوتوكسي كربونيل ميثيل، و-١- ميثوكسي كربونيل إيثيل،
و-١- إيثوكسي كربونيل إيثيل، و-٢- ميثوكسي كربونيل إيثيل، و-٢- إيثوكسي كربونيل
و-٣- ميثوكسي كربونيل بروبييل، و-٣- إيثوكسي كربونيل بروبييل، و-n- ميثيل
كربامويل، و-N- إيثيل كربامويل، و-N- بروبييل كربامويل، وN، N داي ميثيل كربامويل،
وN إيثيل -N- ميثيل كربامويل، وN، N داي إيثيل كربامويل، وفلورو ميثيل، وكلورو
ميثيل، وبرومو ميثيل، ودای فلورو ميثيل، ودای كلورو ميثيل، ودای برومو ميثيل، و-٢-
فلورو إيثيل، و-٢- كلورو إيثيل، و-٢- برومو إيثيل، وهيدروكس ميثيل، و-٢- هيدروكسي
إيثيل، و-١- هيدروكسي إيثيل، و-٣- هيدروكسي بروبييل، وميثوكسي ميثيل، وإيثوكسي
ميثيل، و-١- ميثوكسي إيثيل، و-٢- ميثوكسي إيثيل، و-٢- إيثوكسي إيثيل، و-٣- ميثوكسي
بروبييل، وسيانوميثيل، و-٢- سيانو إيثيل، و-١- سيانو إيثيل، و-٣- سيانو بروبييل؛

وحيث أن أي من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على مجموعة CH_2
المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو نتروجين قد تكون حاملة
بشكل اختياري على كل من مجموعات CH_2 و CH_3 المذكورة واحدة أو أكثر من
المستبدلات المختارة من الفلورو، والكلورو، والبرومو، واليودو، والهيدروكسي، والتراي
فلورو ميثيل، والميثيل، والإيثيل، والبروبييل، والأيزوبروبييل، و-t- بيوتيل، وسيكلو بروبييل،
وسيكلو بيوتيل، وسيكلو بنتيل، وميثوكسي، وإيثوكسي، وبروبوكسي وأيزوبروبوكسي،
و-t- بيوتوكسي، ودای ميثيل أمينو، ودای إيثيل أمينو، و-N- إيثيل -N- ميثيل أمينو،
وميثوكسي ميثيل،

وإيثوكسى ميثيل، و ١- ميثوكسى إيثيل، و ١- ميثوكسى إيثيل، و ٢- ميثوكسى إيثيل،
و ٢- إيثوكسى إيثيل، و ٣- ميثوكسى برويل، و ميثوكسى كربونيل، وإيثوكسى كربونيل،
وبروبوكسى كربونيل، و t- بيوتوكسى كربونيل، وأريل ميثيل غير متجانس، وأريل إيثيل
غير متجانس، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسى غير متجانس.

٥ حيث أن أى من مستبدلات R¹ التي جاء تعريفها سابقاً والتي تشتمل على مجموعات CH₂
المتصلة بذرتين من الكربون أو مجموعة CH₃ المتصلة بذرة كربون أو ذرة نتروجين قد تحمل
اختيارياً على مجموعة CH₂ أو CH₃ المذكورة واحدة أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من
الفلور، والكلور، والبروم، واليود، والهيدروكسى، وتراى فلورو ميثيل، وميثيل، وإيثيل،
وبرويل، وأيزوبرويل، و t- بيوتيل، وسيكلو برويل، وسيكلو بيوتيل، وسيكلو بنتيل،
١٠ وميثوكسى، وإيثوكسى، وبروبوكسى، وأيزوبروبوكسى، و t- بيوتوكسى، ودائ ميثيل
أمينو، ودائ إيثيل أمين، و N- إيثيل -N- ميثيل أمينو، وميثوكسى ميثيل، وإيثوكسى ميثيل،
و ١- ميثوكسى إيثيل، و ٢- ميثوكسى إيثيل، و ٢- إيثوكسى إيثيل، و ٣- ميثوكسى
برويل، وميثوكسى كربونيل، وإيثوكسى كربونيل، وبروبوكسى كربونيل، و t- بيوتوكسى
كربونيل، وبريدنيل ميثيل، وبريدنيل إيثيل، وبريدنيل متجانس، وبرازينيل، وبرازينيل
١٥ متجانس، ومورفولينيل، ودائ هيدرو بيريدنيل، وتتراهيدرو بيريدنيل، ودائ هيدرو
بيريدنيل، وتتراهيدرو بيريدنيل، وبريدنيل أو كسى، وبرولودينيل أو كسى.

- R² عبارة عن ميثيل؛

- R³ عبارة عن هيدروجين؛

- R⁴ عبارة عن سيكلو برويل أو سيكلو بيوتيل؛ وقد تستبدل اختيارياً بالميثيل.

والمركب المفضل في هذا الاختراع يمكن أن يكون - مثلاً - واحد من المركبات الآتية:

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤-
أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤-
أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد. ٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيريدين -٤- يل
أوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- } (١- سيكلو بروبييل ميثيل) بيريدين -٤- يل]
أوكسى { -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤، ١- ديازيبان -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين
-٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد. ١٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- بربازين -١- يل
كينازولين -٣- (H٤) -يل) بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل -١، ٤- ديازيبان -١-
يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد. ١٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- إيثيل بربازين -١- يل) -٤-
أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- ایزو بروبیل بپرازین -۱- یل) -
-۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (R۳) -۳- میثیل بپرتظیم -۱- یل]
-۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

۵ -N- سیکلور بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- هیدروکسی ایتیل) بپرازین
-۱- یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۴- اوكسو -۶- (۴- بروبیل بپرازین -
-۱- یل) کینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۴- اوكسو -۶- (۴- بروبیل -۱، -۴-
دیازیان -۱- یل) کینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید. ۱۰

-N- سیکلو بروبیل -۴- ترای فلورو میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل بپرازین -۱-
یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- بیوتیل آسیتیل) بپرازین -۱-
یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.

-N- سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (S۳) -۳، -۴- دای میثیل بپرازین -
-۱- یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید. ۱۵

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (R۳) -۳، ۴- دای میثیل برارین -
۱- یل] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-N- سیکلو بنتیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل برارین -۱- یل) -۴-
اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-N- سیکلو بنتیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل برارین -۱- یل) -۴-
اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید. ۵

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (۳- هیدروکسی -۲، ۲- دای میثیل برویل)
-۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (۲- میثیل -۴- میثیل -۱، ۴-
دیازیان -۱- یل) -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید. ۱۰

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (۴- (سیکلو برویل میثیل) -۱، ۴- دیازیان -۱-
یل] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (۴- ایشیل -۱، ۴- دیازیان -۱- یل) -۴-
اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (۲- میثوکسی ایشیل) -۱، ۴- دیازیان -
۱- یل] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -N- سیکلو برویل -۴-
میثیل بترامید. ۱۵

- ٤ - (٣) - ٥ } (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢ - ميثيل فينيل] - ٤ -
أوكسو - ٣، ٤ - دای هيدرو كينازولين - ٦ - يل) بېرازين - ١ - يل] حامض
أسيتيك.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - ٤] (سيكلو بروبييل ميثيل) بېرازين - ١ - يل] -
٥ - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - ٤] (٢ - إيثوكسي إيثيل) بېرازين - ١ - يل] - ٤ -
أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - (S٥، R٣) - ٣، ٥ - دای ميثيل بېرازين - ١ - يل] -
٢ - ميثيل - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - (٧ - فلورو - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل) -
١٠ - ٤ - ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - (٢، ٣ - دای هيدروكسي - ٢ - ميثيل بروبوكسي) -
٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو بروبييل - ٣ - (٦ - أيزو بيوتوكسي - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ -
١٥ - (H٤) - يل) - ٤ - ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٢- هيدروكسي -٢- ميثيل -٣- بيروليدين -
١- يل بروبوكسي) -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل
بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٦- مورفولين -٤- يل -٤- اوكسو -
كينازولين -٣- (H٤) -يل) بتراميد. ٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- اوكسو -٦- ثيو مورفولين -٤- يل
كينازولين -٣- (H٤) -يل) بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤- هيدروكسي بيريدين -١- يل) -٤- اوكسو
كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٣- هيدروكسي آزيتيدين -١- يل) -٤- اوكسو
كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد. ١٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل -٤- اوكسيدو بيرازين -
١- يل) -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل سلفونيل) -٤- بيرازين -١-
يل] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد. ١٥

- N - سيكلو برويل -٣- [٦- (S٥, R٣) -٣, ٥- داي ميثيل بيرازين -١-
يل] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- اوكسو كينازولين -٣-
(H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بيريدين -١- يل) -٤-
اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد. ٥

- N - سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- (٤- اوكسو -٦- بيريدين -١- يل
كينازولين -٣- (٤- اوكسو -٦- بيريدين -١- يل كينازولين -٣- (H٤) -
يل) بتراميد

- ٤ - ميثيل - N - (١- ميثيل سيكلو برويل) -٣- [٦- (٤- ميثيل بيرازين -١-
يل) -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد. ١٠

- ٣ - [٦- (٤- سيانو ميثيل) بيرازين -١- يل] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤)
- يل] - N - سيكلو برويل -٤- ميثيل بتراميد.

- N - سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- [٤- اوكسو -٦- (٤- بروب -٢- ين -
١- يل بيرازين -١- يل) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد

- N - سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- (٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل)
بتراميد. ١٥

- ٣ - [٦ - (٤ - أسيتيل بېرازين - ١ - يل) - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) -
يل] -N- سيكلو بروبييل - ٤ - ميثيل بتراميد.

- ٣ - [٦ - (٤ - سيكلو بيوتيل بېرازين - ١ - يل) - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ -
(H٤) - يل] -N- سيكلو بروبييل - ٤ - ميثيل بتراميد.

٥ -N- سيكلو بروبييل - ٣ - (٦ - يودو - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل) -
٤ - ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل - ٤ - ميثيل - ٣ - [٦ - (١ - ميثيل بېريدين - ٤ - يل)
أوكسي] - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] بتراميد.

-N- سيكلو برييل - ٣ - (٦ - ميثوكسي - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) -
يل) - ٤ - ميثيل بتراميد. ١٠

-N- سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - (١ - سيكلو بروبييل بېريدين - ٤ - يل) أوكسي] -
٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل - ٣ - [٦ - (R٣) - ٤ - إيثيل - ٣ - ميثيل بېرازين - ١ - يل] -
٤ - إيثيل - ٣ - ميثيل بېرازين - ١ - يل] - ٤ - أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) -
يل] - ٤ - ميثيل بتراميد. ١٥

-N- سيكلو بروبييل - ٣ - [٧ - فلورو - ٦ - (٤ - ميثيل بېرازين - ١ - يل) - ٤ -
أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] - ٤ - ميثيل بتراميد.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (R٣) -٤- آیزوبرویل -٣- میثیل برزین -١- یل] -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (R٣) -٤- (سیکلو برویل میثیل) -٣- میثیل برزین -١- یل] -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (R٣) -٤- (سیکلو برویل میثیل) -٣- میثیل برزین -١- یل] -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اؤکسو -٦- (٢- بیرویلدین -١- یل ایثوکسی) کینازولین -٣- (H٤) -یل- بترامید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اؤکسو -٦- (٢- بریدین -١- یل ایثوکسی) کینازولین -٣- (H٤) -یل- بترامید.

-٣- [٦- (٢- آزیدین -١- یل ایثوکسی) -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- N- سیکلو برویل -٤- میثیل بترامید.

-t- بیوتیل -٥- (٣- [٥- (سیکلو برویل آمینو کربونیل) -٢- میثیل فینیل] -٤- اؤکسو -٣-، ٤- دای هیدرو کینازولین -٦- یل) ٢، ٥- دیازا بای سیکلو [٢، ٢، ١] هبتان -٢- کربوکسیلات.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (٣- (دای میثیل آمینو) بروبوکسی) -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل-]. -٤- میثیل بترامید

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (١- ایزوبرویل بیرویلیدین -٣- یل) اؤکسی] -
٤- اؤکسو کینازولین-٣- (H٤) -یل] -٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٦- (٥- میثیل -٢، ٥- دایازا بای
سیکلو [٢، ٢، ١] هبت -٢- یل) -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل]
بترامید. ٥

-N- سیکلو برویل -٣- (٦- هیدروکسی -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤)
-یل) -٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اؤکسو -٦- (١، ٢، ٣، ٦-
تراهیدرو بیریدین -٤- یل) کینازولین -٣- (H٤) -یل] بترامید.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (٢- (٤- ایزو برویل برزین -١- یل) ایشوکسی]
٤- اؤکسو - کینازولین -٣- (H٤) -یل] -٤- میثیل بترامید. ١٥

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- ب ٢- (٤، ٤- دای فلورو -بیریدین -١- یل)
ایشوکسی] -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل] -٤- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (٢- (R٣) -٣- فلورو بیرویلیدین -١- یل]
ایشوکسی} -٤- اؤکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل] -٤- میثیل بترامید. ١٥

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اؤکسو -٦- (S٣) -بیرویلیدین -٣-
یل اؤکسی] کینازولین -٣- (H٤) -یل] بترامید.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- (١، ٤- أوكسازيبان -٤- ييل) [إيثوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- [ميثيل (بيريدين -٢- ييل ميثيل) أمينو] [إيثوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بتراميد.

٥ -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦-] -٤- (٢، ٢، ٢- تراى فلورو -١- ميثيل إيثيل) بىرازين -١- ييل] كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢- [٢- ميثوكسى إيثيل] (ميثيل) أمينو [إيثوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو بيريدو [٣، ٤-d] بيريميدين -٣- (H٤) - ييل] بتراميد. ١٠

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -١- (S٣) - ميثيل بيروليدين -٣- ييل] [أوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -١- (S٣) - إيثيل بيروليدين -٣- ييل] [أوكسي] -٤- أوكسو - كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بتراميد

١٥ -N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -١- (S٣) - (سيكلو بروبييل ميثيل) بيروليدين -٣- ييل] [أوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦-] { (S٣) -١- ایزو برویل بیرولیدین -٣- یل }
[اوکسی] -٤- اوکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٤- میثیل بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اوکسو -٦- (R٣) -بیرولیدین -٣-
یل [اوکسی] کینازولین -٣- (H٤) -یل- بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اوکسو -٦- (٣) -بیریدین -١- یل
بروبوکسی] کینازولین ٣ (H٤) -یل- بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اوکسو -٦- (H١) -بیرویل -١-
یل] ایتوکسی [کینازولین -٣- (H٤) -یل- بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اوکسو -٦- (٣) -بیرولیدین -١- یل
بروبوکسی] کینازولین -٣- (H٤) یل بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٣- [٦- (٢) -دای میثیل آمینو) -٢- میثیل بروبوکسی] -
٤- اوکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٤- میثیل بتز امید.

-N- سیکلو برویل -٤- میثیل -٣- [٤- اوکسو -٦- (H١) -بیرویل -١-
یل] بروبوکسی [کینازولین -٣- (H٤) -یل- بتز امید.

-N- [٦- (٢) آمینو ایتوکسی] -٤- اوکسو کینازولین -٣- (H٤) -یل- [٣-
سیکلو برویل -٤- میثیل بتز امید.

٥

١٠

١٥

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -١- (R٣) ميثيل بيروليدين -٣-
[يل] اوكسى { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] } -١- [٣-] ميثيل بيروليدين -٣- [يل]
اوكسى { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] } -١- (R٣) (سيكلو بروبييل ميثيل) بيروليدين -
٣- [يل] اوكسى { -٤- اوكسى كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل
بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] } -١- (R٣) ايزوبروبييل بيروليدين -٣- [يل]
اوكسى { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢- (داى ميثيل أمينو) -٢- اوكسو ايثوكسى -
٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- (ميثيل سلفونيل) أمينو
[يل] اوكسى { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.

-٣- [٦-] -٢- (اسيتيل أمينو) ايثوكسى [٤-] اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -
[يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- (٧- ميثوكسى) -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -
[يل] -٤- ميثيل بتراميد.

- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- -٣- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) بروبوکسی] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- -١- ميثيل بيريدين -٣- يل) ميثوکسی] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- -٢- (H١- ايميدازول -١- يل) ايثوکسی] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- -٢- اوكسو ايميدازوليدين -١- يل) ايثوکسی] كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- -١- ميثيل بيريدين -٢- يل) ميثوکسی] -٤- اوكسو كونيازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثي -٣- [٦- -١- ميثيل -H١- ايميدازول -٢- يل) ميثوکسی] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- -٢- (داى ميثيل امينو) ايثيل] ثيو { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل بترايميد.
- N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- -٢- اوكسو -٢- ثيومورفولين -٤- يل ايثوکسی) كينازولين -٣- (H٤) - يل [بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢- (٤- هيدروكسي بيريدين -١- يل)

إيثوكسي] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- كيثيل بتراميد.

-٣- [٦-] -٢- {سيكلو بيوتيل ميثيل (ميثيل) أمينو} إيثوكسي] -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل- [N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- {ميثيل [٢-] (ميثيل سلفونيل)

إيثيل] أمينو} إيثوكسي -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- {ميثيل [١-] ميثيل -H١- بيرازول -

٤- يل) ميثيل] أمينو} إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- بتراميد.

- ميثيل (E٢) -٣- [٣-] -٥- {سيكلو بروبييل أمينو} كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {

-٤- أوكسو -٣-، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أكريلات.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣- (داي ميثيل أمينو) بروب -١- ين -١- يل]

-٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣- (داي ميثيل أمينو) بروبييل] -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -١- ميثيل -١-، ٢، ٣، ٦-

تتراهيدروبيرين -٤- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- ميثيل بيريدين -٤- ييل) -٤-
اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٧- (٣- (داي ميثيل امينو) بروبوكسي) -٤- اوكسو
كونيازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٧- (٢- مورفولين -٤- ييل ايثوكسي) -
٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١- (٢- هيدروكسي -٢- ميثيل بروبييل) بيريدين -
٤- ييل) اوكسي] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١- (٢- هيدروكسي بروبييل) بيريدين -
٤- ييل) اوكسي] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١- (٢- هيدروكسي بروبييل) بيريدين -
٤- ييل) اوكسي] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] -٤- ميثيل بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- اوكسو -٦- (S٢) - بيروليدين -
٢- ييل ميثيل كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بترايميد.

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- (S٢) - ميثيل بيروليدين -٢-
ييل) ميثوكسي] -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بترايميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {١- (٢- هيدروكسي ايثيل) بريدين -٤- يل} -
اوكسي { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل بتراميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {٢- (S٢) -٢- (هيدروكسي ميثيل) بيروليدين
-١- يل} [ايتوكسي] { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل
بتراميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {٢- (S٢) -٢- (ميثوكسي ميثيل) بيروليدين -
١- يل} [ايتوكسي] { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل
بتراميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {٢- [ايزوبرويل (ميثيل) امينو] ايتوكسي} -٤-
اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل بتراميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {٢- [ايزوبرويل (٢- ميثوكسي ايثيل) امينو]
ايتوكسي} { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل بتراميد.

N - سيكلو برويل -٣- [٦-] {٣- (داي ميثيل امينو) -٢- ميثيل بروبوكسي]
-٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} -٤- ميثيل بتراميد.

N - سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- [٦-] {٤- ميثيل مورفولين -٢- يل}
ميثوكسي] { -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل} بتراميد

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۸- (۴- میثیل بیزین -۱- یل) -۴-
اؤکسو کونیا زولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-۳- [۶- (۲- دای میثیل آمینو) ایتوکسی -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴)
-یل] -۴- میثیل -N- (۱- میثیل سیکلو برویل) بترامید.

-۴- میثیل -N- (۱- میثیل سیکلو برویل) -۳- [۴- اؤکسو -۶- (۲-
بیریدین -۱- یل ایتوکسی) کونیا زولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-N- سیکلو برویل -۳- (۸- میثوکسی -۴- اؤکسو کونیا زولین -۳- (H۴) -
یل) -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اؤکسو -۶- (R۲) -بیرویلیدین -۲-
یل میثوکسی] کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (R۲) -۱- میثیل بیرویلیدین -۲-
یل] میثوکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل} -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اؤکسو -۶- (۳- تیمورفولین -۴-
یل بروبوکسی) کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (R۳) -۳- هیدروکسی بیرویلیدین -۱-
یل] بروبوکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل} -۴- میثیل بترامید.

-N- سیکلو برویل -۳- [۶- (۴- هیدروکسی بیریدین -۱- یل)
بروبوکسی] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- ٣-] (٢- ميثوكسي إيثيل) (ميثيل أمينو)
بروبوكسي { -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل [-٤- ميثيل بتراميد.

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- ٣-] (٣- فيوريك ميثيل) (ميثيل أمينو)
بروبوكسي { -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل [-٤- ميثيل بتراميد.

٥ - ٣- [٦- ٣-] (سيكلو بيوتيل ميثيل) (ميثيل أمينو) بروبو كسي { -٤- أوكسو
كينازولين -٣- (H٤) -يل [-٤- ميثيل بتراميد.

أو ملح منها مقبول من الناحية الصيدلانية.

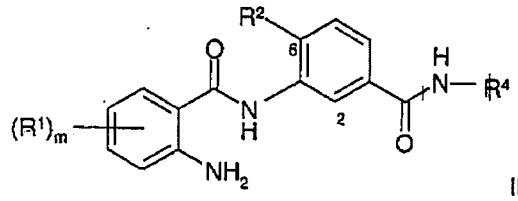
وقد يتم تحضير مركبات الصيغة العامة I أو أملاحها المقبولة من الناحية الصيدلانية وذلك
وفق أى من العمليات المعروفة في مجال تحضير المركبات ذات الصلة من الناحية الكيميائية.
١٠ وهناك عمليات مناسبة لهذا الغرض تم الكشف عنها - مثلاً - في براءة الاختراع الدولية
رقم ٥٥١٥٣ / ٢٠٠٠.

وعند استخدام مثل تلك الطرق في تحضير مركب جديد من الصيغة العامة I فإن ذلك يعد
من السمات الأخرى للإختراع، وقد تم توضيحها من خلال متغيرات العملية التالية التي فيها
- ما لم يرد في النص خلاف ذلك - R^1 و R^2 و R^3 و R^4 عبارة عن مجموعات تحمل نفس
١٥ المعاني التي تم التعريف بها سابقاً. وقد يتم الحصول على المواد البادئة الضرورية وفق
إجراءات قياسية معروفة في الكيمياء العضوية، وقد جاء وصف عملية تحضير تلك المواد
البادئة بالترافق على متغيرات العملية التمثيلية التالية وذلك في الأمثلة المرافقة.

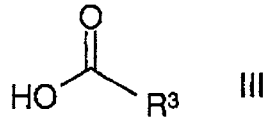
وكبديل عن ذلك يتم الحصول على المواد البادئة الضرورية وذلك باتباع إجراءات مماثلة لتلك التي تم توضيحها والتي تقع ضمن مجال اختصاص الشخص العادى المتمرس في الكيمياء العضوية.

١- يمكن تحضير مركب الصيغة العامة I، أو ملح منه مقبول صيدلانياً من الناحية الصيدلانية،

وذلك بتفاعل N-فينيل -٢- أمينو بتراميد ذو الصيغة العامة II:



مع حامض كربوكسيلي ذو الصيغة العامة III مع مشتق تفاعلي منه،



حيث بما تم تعريف المجموعات المتغيرة من قبل وحيث تتم حماية أية مجموعة وظيفية إذا لزم

١٠ الأمر، و:

(١) إزالة أية مجموعات حامية؛ و

(٢) اختيارياً تكوين ملح مقبول صيدلانياً.

ويكون المشتق المتفاعل المناسب من الحمض الكربوكسيلي للصيغة III، على سبيل المثال، هو

هاليد أسيل، على سبيل المثال كلوريد أسيل متكون بتفاعل الحمض وكلوريد حمض غير

١٥ عضوي، على سبيل المثال كلوريد ثيونيل؛ أو أنهيدريد مخلوط، على سبيل المثال أنهيدريد

متكون بتفاعل الحمض وكلوروفورمات مثل أيزو بيوتيل كلوروفورمات؛ وإسبر نشط، على

- سبيل المثال إستر متكون بتفاعل الحمض مع فينول مثل بنتا فلورو فينول، أو مع إستر مثل بنتا فلورو فينيل تراى فلورو أسيتات، أو مع كحول مثل N -هيدروكسى بنزو ترايلزول؛ أو أزيد أسيل، على سبيل المثال أزيد متكون بتفاعل الحمض وأزيد مثل داي فينيل فوسفوريل أزيد؛ أو سيانيد أسيل، على سبيل المثال سيانيد متكون بتفاعل حمض وسيانيد مثل داي إيثيل فوسفوريل سيانيد؛ أو ناتج تفاعل الحمض وكربو داي إيميد مثل داي سيكلو هكسيل كربو داي إيميد. والمشتق المتفاعل المفضل من الحمض الكربوكسيلي للصيغة III، على سبيل المثال، يكون هو إستر حمض الأورثو المناظر للحمض الكربوكسيلي للصيغة III، على سبيل المثال إستر ثلاثي ألكيل مثل إستر ثلاثي الميثيل أو ثلاثي الإيثيل. وبالنسبة للحمض الكربوكسيلي للصيغة III حيث R^3 هي هيدروجين، يكون إستر حمض الأورثو المناسب هو أورثو فورمات ثلاثي الإيثيل وبالنسبة للحمض الكربوكسيلي للصيغة III حيث R^3 هي ميثيل، يكون إستر حمض الأورثو المناسب هو أورثو أسيتات ثلاثي الإيثيل.
- ويمكن تنفيذ التفاعل بشكل ملائم في وجود قاعدة مناسبة مثل، كربونات معدن قلوى أو معدن أقلء أرضي، أو ألكوكسيد، أو هيدروكسيد، أو هيدريد، على سبيل المثال كربونلت صوديوم، أو كربونات بوتاسيوم، أو إيثوكسيد صوديوم، أو بيوتوكسيد بوتاسيوم، أو هيدروكسيد صوديوم، أو هيدروكسيد بوتاسيوم، أو هيدريد صوديوم، أو هيدريد بوتاسيوم، أو قاعدة فلزية عضوية مثل ألكيل-ليثيوم، على سبيل المثال n -بيوتيل-ليثيوم، أو داي الكيل امينو-ليثيوم، على سبيل المثال ليثيوم داي-أيزو بروبيلايميد، أو، على سبيل المثال، قاعدة أمين عضوي، مثل بيريدين، أو ٢، ٦-لوتيدين، أو كوليدين، أو ٤-داي ميثيل أمينو بيريدين، أو تراى إيثيل أمين، أو مورفولين، أو داي ازا باى سيكلو [٥، ٤، ٠] أونديس -
- ٢٠ -٧ ين.

ويمكن أيضاً تنفيذ التفاعل بشكل ملائم في وجود حمض مناسب مثل، حمض غير عضوي أو عضوي مثل حمض هيدروكلوريد، أو هيدرو بروميك، أو كبريتيك، أو أسيتيك، أو تـراى فلورو أسيتيك، أو سـتريك، أو مـاليك.

ويفضل أيضاً تنفيذ التفاعل في مذيب خامل أو مخفف مناسب، على سبيل المثال ميثانول، أو إيثانول، أو تـترا هيدرو فيوران، أو كلوريد ميثيلين، أو ١، ٢- داى ميثوكسى إيثان، أو N ، N - داى ميثيل فورماميد، أو N ، N - داى ميثيل أسيتاميد، أو N - ميثيل بيروليدين -٢- اون، أو داى ميثيل سلفوكسيد، أو أسيتون، وعند درجة حرارة تتراوح، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٥٠ م، ومن الملائم عند أو قريباً من ٧٥ م.

ويمكن بشكل عام اختيار المجموعات الحامية من أي من المجموعات الموصوفة في المراجع أو المعروفة للكيميائي الماهر حسبما هو مناسب لحماية المجموعة محل الاهتمام ويمكن إدخالها بطرق تقليدية. ويمكن إزالة المجموعات الحامية بأية طريقة مناسبة مثل الموصوفة في المراجع أو المعروفة للكيميائي الماهر حسبما هو مناسب لإزالة المجموعة الحامية محل الاهتمام، وهذه الطرق يتم اختيارها لتنفيذ إزالة المجموعة الحامية بأقل اضطراب للمجموعات الأخرى المتواجدة في الجزئ.

والأمثلة النوعية للمجموعات الحامية معطاه أدناه من أجل المواءمة، وبها يحدد تعبير "صغير" مثلما في الكيل صغير على سبيل المثال، أن المجموعة التي يوضع بها يفضل أن يكون بها من ١ إلى ٤ ذرات كربون. وسوف يُدرك أن تلك الأمثلة ليست شاملة. وحيث ترد أمثلة نوعية

لطرق إزالة المجموعات الحامية أدناه فإنها بالمثل لا تكون شاملة. واستخدام مجموعات حامية وطرق إزالة حماية لم يتم ذكرها بشكل محدد يكون بالطبع في إطار مجال الاختراع.

ومجموعة حماية الكربوكسي يمكن أن تكون بقايا كحول أليفاتي أو أريل أليفاتي مكوّن للإستر أو سيلانول مكوّن للإستر (الكحول أو السيلانول المذكور يفضل أن يحتوي على ما بين ١ و ٢٠ ذرة كربون). وأمثلة مجموعات حماية الكربوكسي تشمل مجموعات (C₁₋₁₂)

ألكيل مستقيم أو متفرع السلسلة (على سبيل المثال أيزو بروبييل، و-t-بيوتيل)؛ ومجموعات ألكوكسي صغير ألكيل صغير (على سبيل المثال ميثوكسي ميثيل، وإيثوكسي ميثيل، وأيزو بيوتوكسي ميثيل)؛ ومجموعات أسيل أوكسي أليفاتي صغير ألكيل صغير (على سبيل المثال،

أسيتوكسي ميثيل، وبروبيونيل أوكسي ميثيل، وبيوتيريل أوكسي ميثيل، وبيفالويل أوكسي ميثيل)؛ ومجموعات ألكوكسي كربونيل أوكسي صغير ألكيل صغير (على سبيل المثال ١-

ميثوكسي كربونيل أوكسي إيثيل، و١- إيثوكسي كربونيل أوكسي إيثيل)؛ ومجموعات أريل ألكيل صغير (على سبيل المثال بنزيل، و-p-ميثوكسي بنزيل، و-O-نيترو بنزيل،

و-p-نيترو بنزيل، وبنزهيدريل، وفتاليدريل)؛ ومجموعات تراي (ألكيل صغير) سيليل (على سبيل المثال تراي ميثيل سيليل و-ترت بيوتيل داى ميثيل سيليل)؛ ومجموعات تراي

(ألكيل صغير) سيليل ألكيل صغير (على سبيل المثال تراي ميثيل سيليل إيثيل)؛ ومجموعات (C₂₋₆) ألكنيل (على سبيل المثال أليل وفينيل إيثيل). والطرق المناسبة بشكل خاص لإزالة

مجموعات حماية الكربوكسي تشمل على سبيل المثال التحليل المائي بالحمض، أو بالقاعدة، أو بالمعدن، أو المحفز إنزيمياً.

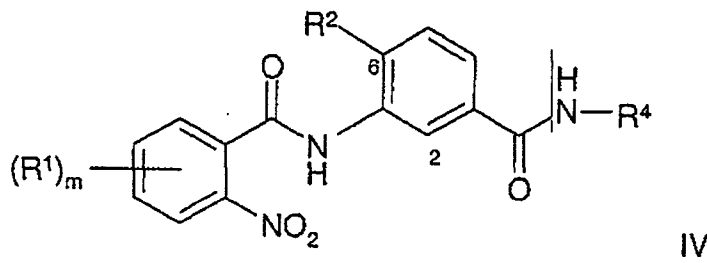
وأمثلة مجموعات حماية الهيدروكسي تشمل مجموعات الألكيل الصغير (على سبيل المثال t-بيوتيل)، ومجموعات الألكنيل الصغير (على سبيل المثال أليل)؛ ومجموعات الألكانويل الصغير (على سبيل المثال، الأستيل)؛ ومجموعات ألكوكسي كربونيل صغير (على سبيل المثال ترت-بيوتوكسي كربونيل)؛ ومجموعات الألكنيل أوكسي كربونيل الصغير (على سبيل المثال أليل أوكسي كربونيل)؛ ومجموعات الألكوكسي كربونيل الصغير (على سبيل المثال بنزويل أوكسي كربونيل، وP-ميثوكسي بنزويل أوكسي كربونيل، وO-نيترو بنزويل أوكسي كربونيل، وP-نيترو بنزويل أوكسي كربونيل)؛ ومجموعات الألكيل سيليل الصغير (على سبيل المثال، تراي ميثيل سيليل، وترت بيوتيل داي ميثيل سيليل) ومجموعات الأريل الألكيل الصغير (على سبيل المثال بنزويل).

10 وأمثلة مجموعات حماية الأمينو تشمل مجموعات الفورميل، والأرالكيل (على سبيل المثال بنزويل وبنزويل مستبدل، وP-ميثوكسي بنزويل، ونيترو بنزويل و٢، ٤ داي ميثوكسي بنزويل، وتراي فينيل ميثيل)؛ ومجموعات داي P-انيسيل ميثيل وفيوريل ميثيل؛ ومجموعات ألكوكسي كربونيل الصغير (على سبيل المثال ترت-بيوتوكسي كربونيل)؛ ومجموعات ألكنيل أوكسي كربونيل (على سبيل المثال أليل أوكسي كربونيل)؛ ومجموعات أريل ألكوكسي كربونيل صغير (على سبيل المثال بنزويل أوكسي كربونيل، وP-ميثوكسي بنزويل أوكسي كربونيل، وO-نيترو بنزويل أوكسي كربونيل، وP-نيترو بنزويل أوكسي كربونيل)؛ ومجموعات تراي ألكيل سيليل (على سبيل المثال تراي ميثيل سيليل وt-بيوتيل داي ميثيل سيليل)؛ ومجموعات الألكيل أيدين (على سبيل المثال ميثيل أيدين)؛ ومجموعات البنزويل أيدين والبنزويل أيدين المستبدل.

والطرق المناسبة لإزالة مجموعات حماية الهيدروكسي والأمينو تشمل، على سبيل المثال، التحليل المائي بالحمض، أو القاعدة، أو المعدن، أو المحفزة إنزيمياً لمجموعات مثل P - نيترو بنزيل او كسي كربونيل، والدرجة لمجموعات مثل البنزيل والتحليل الضوئي لمجموعات مثل Q - نيترو بنزيل او كسي كربونيل.

٥ وعلى القارئ مراجعة "الكيمياء العضوية المتقدمة"، الطبعة الرابعة، بواسطة جيري مارش، المنشورة بواسطة جون ويلي أند صانز ١٩٩٢، للاسترشاد العام عن ظروف التفاعل ومواد التفاعل. وعلى القارئ مراجعة "المجموعات الحامية في التخليق العضوي"، الطبعة الثانية، بواسطة جرين وآخرين، المنشورة بواسطة جون ويلي أند صانز للاسترشاد العام عن المجموعات الحامية.

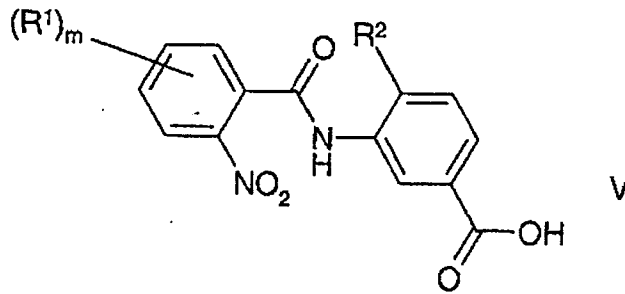
١٠ ويمكن تحضير N - فينيل -٢- أمينو بنزين أميد للصيغة II باختزال مركب النيترو المناظر ذو الصيغة IV:



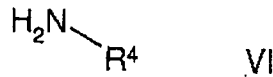
١٥ وظروف التفاعل النمطية تشمل استخدام فورمات أمونيوم أو غاز هيدروجين في وجود محفز، على سبيل المثال محفز معدني مثل البالاديوم -على الكربون. وبدلاً من ذلك، يمكن تنفيذ اختزال معدن ذائب، على سبيل المثال باستخدام الحديد في وجود حمض، على سبيل المثال حمض غير عضوي أو عضوي مثل حمض الهيدروكلوريك، أو الهيدروبروميك، أو

الكبريتيك أو الأسيتيك. ويتم تنفيذ التفاعل بشكل ملائم في وجود مذيب عضوي (يفضل مذيب قطبي مانح للبروتونات) ويفضل بالتسخين، على سبيل المثال إلى حوالي ٦٠ م. وتتم حماية أية مجموعات وظيفية ونزع الحماية حسب الضرورة.

ويمكن تحضير النيترو بنزين ذو الصيغة IV بتفاعل الحمض ذو الصيغة V، أو مشتق متفاعل منه كما سبق تحديد ذلك من قبل:



مع أمين له الصيغة VI:

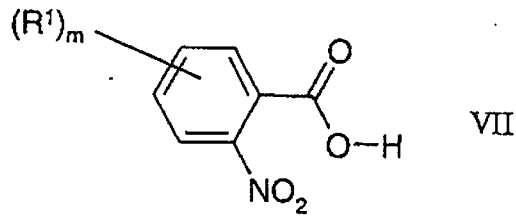


تحت ظروف تكوين رابطة أمين قياسية، حيث بها تكون المجموعات المتغيرة هي كما سبق تعريفها من قبل وحيث تتم حماية أية مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر.

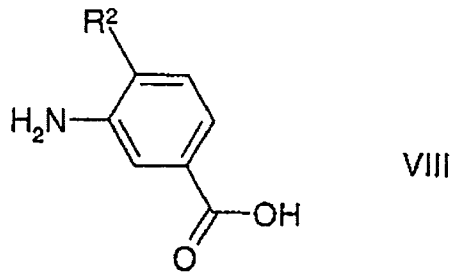
والظروف النمطية تشمل تنشيط مجموعة الكربوكسي لمركب الصيغة V، على سبيل المثال بمعالجته بكاشف هالو (على سبيل المثال كلوريد أو كسالييل) لتكوين هاليد أسيل في مذيب عضوي عند درجة الحرارة المحيطة ثم تفاعل المركب المنشط مع أمين الصيغة VI. وتتم حماية أية مجموعات وظيفية ونزع الحماية عنها حسب الضرورة. ويستخدم كاشف الإقران

كربو داى إيميد بشكل ملائم فى وجود مذيب عضوي (يفضل مذيب عضوي قطبي لا ملئي مانح للبروتونات) عند درجة حرارة غير قصوى، على سبيل المثال فى المدى من -١٠ إلى ٤٠ م، وبشكل نمطي عند درجة حرارة محيطية حوالي ٢٠ م.

ويمكن تحضير حمض الصيغة V بتفاعل حمض البنزويك ذو الصيغة VII، أو مشتق منشط منه كما تم تحديد ذلك من ذلك من قبل:



مع أنيلين له الصيغة VIII:



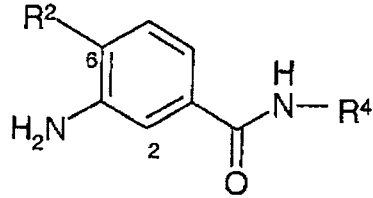
حيث بها تم تعريف المجموعات المتغيرة من قبل وحيث بها تتم حماية مجموعة الكربوكسى حسب الضرورة، و:

(١) إزالة أية مجموعة حامية؛

تحت ظروف مناسبة لتكوين رابطة أمين كما سبق تعريفها من قبل.

ويمكن أيضاً تحضير النيترو بنزين ذو الصيغة IV بتفاعل حمض البننزويك ذو الصيغة VII،

أو مشتق منشط منه كما سبق تعريفه من قبل، مع أنيلين له الصيغة IX:

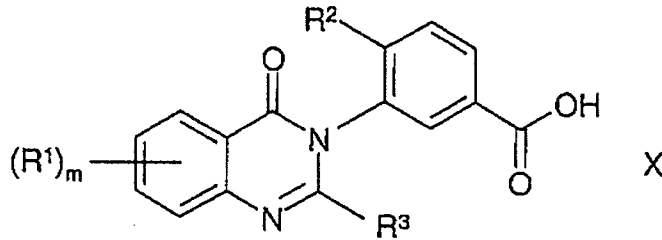


IX

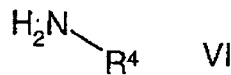
تحت ظروف مناسبة لتكوين رابطة أمين كما سبق تعريفها من قبل؛

° (ب) يمكن تحضير مركب الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بتفاعل حمض كربوكسيلي

له الصيغة X أو مشتق منشط منه كما سبق تعريفه من قبل،



مع أمين له الصيغة VI،



١٠ تحت ظروف تكوين رابطة أمين قياسية كما سبق تعريفها من قبل، حيث بها تتم حماية أية

مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر، و

(١) إزالة أية مجموعة حامية؛ و

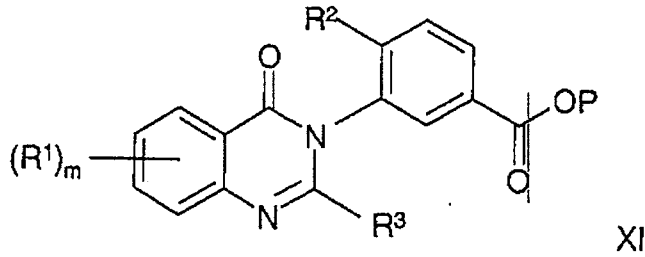
(٢) اختيارياً تكوين ملح مقبول صيدلانياً.

ويفضل تنفيذ التفاعل في وجود قاعدة مناسبة كما سبق تعريف ذلك من قبل. ويفضل تنفيذ التفاعل في مذيب خامل أو مخفف مناسب، على سبيل المثال تتراهيدرو فيوران، أو كلوريد ميثيلين، أو ١، ٢- داي ميثوكسي إيثان، أو N ، N - داي ميثيل فورماميد، أو N ، N - داي ميثيل أسيتاميد، أو N ، ميثيل بيروليدون -٢- أون، أو داي ميثيل سلفوكسيد، أو أسيتون، وعند درجة حرارة تتراوح، على سبيل المثال، من -٧٨ إلى ١٥٠ م، ومن الملائم عند أو قريباً من درجة الحرارة المحيطة.

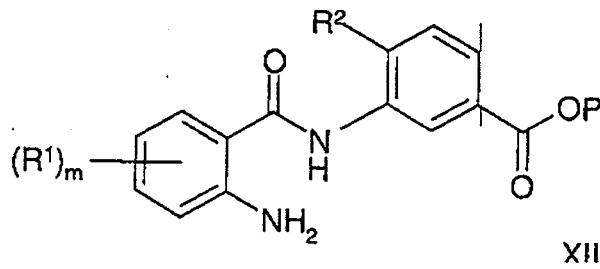
وبشكل نمطي يستخدم كاشف الإقران كربو داي إيميد في وجود مذيب عضوي (يفضل مذيب عضوي قطبي لا مائي مانح للبروتونات) عند درجة حرارة غير قصوى، على سبيل المثال في المدى من -١٠ إلى ٤٠ م، وبشكل نمطي عند درجة حرارة محيطة حوالي ٢٠ م. والظروف النمطية الأخرى تشمل تنشيط مجموعة الكربوكسي لمركب الصيغة X، على سبيل المثال بمعالجتها بكاشف هالو (على سبيل المثال كلوريد أو كسالييل أو ثيونيل) لتكوين هاليد أسيل في مذيب عضوي عند درجة الحرارة المحيطة ثم تفاعل المركب المنشط مع أمين له الصيغة VI.

١٥ ويمكن تحضير الحمض الكربوكسيلي للصيغة X بغزالة الحماية تحت ظروف قياسية كما سبق تعريفها من قبل لمركب الكربوكسي المحمي المناظر ذو الصيغة XI، حيث بها تكون P هي مجموعة حماية الكربوكسي (مثل إستر)، كما سبق تعريفها من قبل. وبشكل نمطي يتم تحقيق هذا التحول باستخدام محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم أو ميثوكسيد صوديوم لا

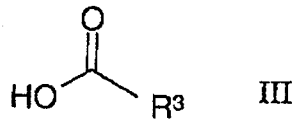
مائي في وسط كحولي، مثل الميثانول في المدى من ٤٠ إلى ٦٥ م يعطي ملح كربوكسيلات. ويتم استخلاص الحمض الكربوكسيلي X بإضافة حمض مائي، على نحو نمطي حمض هيدروكلوريد مخفف.



٥ ويمكن تحضير مركب الكربوكسي المحمي ذو الصيغة XI بتفاعل N-فينيل-٢-أمينو بنزاميد ذو الصيغة XII.

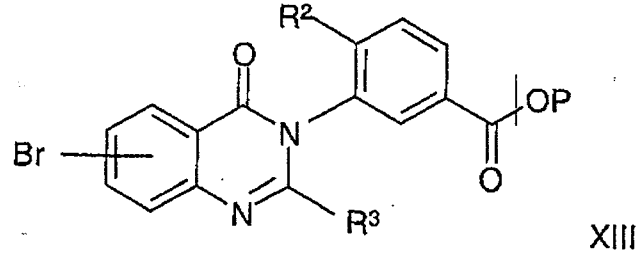


مع حمض كربوكسيلي بالصيغة III، أو مشتق منشط منه،



١٠ حيث به تكون المجموعات المتغيرة هي كما سبق تعريفها من قبل وحيث تتم حماية اية مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر.

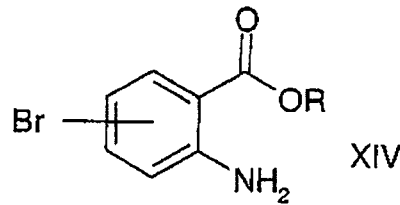
ويمكن أيضاً تحضير مركب الكربوكسي ذو الصيغة XI بتفاعل بروميد أريل بالصيغة XIII:



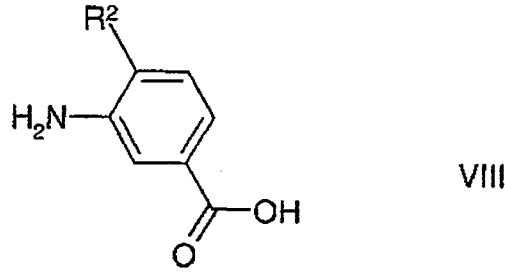
مع $(R^1)_m$ أمين تحت ظروف تكوين أمين قياسية، حيث بها تكون المجموعات المتغيرة هي كما سبق تعريفها من قبل وحيث تتم حماية أية مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر.

وتتضمن الظروف النمطية استخدام مادة تشكيل محفز معدني انتقالي مناسبة، مثل أسيتات البالاديوم في وجود رابط باي دنات فوسفين محلي، مثل BINAP مع قاعدة غير عضوية مثل كربونات السيزيوم. وبشكل تقليدي، تستخدم مذيبات عطرية مثل التولوين لهذا التحول عند درجة حرارة، على سبيل المثال في المدى من ٨٠ إلى ١١٠ م، وبشكل نمطي عن درجة حرارة حوالي ١٠٠ م. ويمكن أيضاً تنفيذ التحول باستخدام نسخ يوديات أريل أو تريفلوات أريل من مركب الصيغة XIII. ١٠

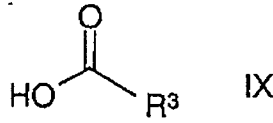
ويمكن تحضير مركب بروميد الأريل ذو الصيغة XIII بتفاعل مشتق حمض أنثرانيليك مستبدل والمتوفر تجارياً ذو الصيغة XIV حيث بها R تكون هيدروجين أو (C₁₋₆) الكيل،



مع أنيلين له الصيغة VIII:



وتفاعل المركب الناتج مع حمض كربوكسيلي له الصيغة IX، أو مشتق متفاعل منه،



٥ حيث بها تكون المجموعات المتغيرة هي كما سبق تعريفها من قبل وحيث تتم حماية أية مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر، و:

(١) إزالة أية مجموعات حماية؛ و

(٢) اختيارياً تكوين ملح مقبول صيدلانياً.

والمشتق المتفاعل المناسب من الحمض الكربوكسيلي ذو الصيغة IX، يكون على سبيل المثال، هاليد أسيل، أو على سبيل المثال كلوريد أسيل متكون بتفاعل الحمض وكلوريد حمض غير عضوي، أو على سبيل المثال كلوريد ثيونيل؛ أو أنهيدريد مخلوط، على سبيل المثال أنهيدريد متكون بتفاعل الحمض وكلوروفورمات مثل أيزو بيوتيل كلوروفورمات؛ أو إستر نشط، على سبيل المثال إستر متكون بتفاعل الحمض مع فينول مثل بنتا فلورو فينول، أو مع إستر

١٠

مثل بنتا فلورو فينيل تراى فلورو أسيتات أو مع كحول مثل N -هيدروكسى بنزول
ترايزول؛ أو أزيد أسيل، على سبيل المثال أزيد متكون بتفاعل الحمض وأزيد مثل داي فينيل
فوسفوريل أزيد؛ أو سيانيد أسيل، على سبيل المثال سيانيد متكون بتفاعل الحمض وسيانيد
مثل داي إيثيل فوسفوريل سيانيد؛ أو ناتج تفاعل الحمض وكربو داي إيميد مثل داي سيكلو
هكسيل كربو داي إيميد. والمشتق المتفاعل المفضل من الحمض الكربوكسيلي للصيغة IX،
على سبيل المثال، يكون هو إستر حمض الأورثو المناظر للحمض الكربوكسيلي للصيغة IX،
على سبيل المثال إستر ثلاثي ألكيل مثل إستر ثلاثي الميثيل أو ثلاثي الإيثيل. وبالنسبة للحمض
الكربوكسيلي للصيغة IX حيث بها تكون R^3 هي هيدروجين، فإن إستر حمض الأورثو
المناسب يكون هو أورثو فورمات ثلاثي الإيثيل وبالنسبة للحمض الكربوكسيلي للصيغة IX
حيث بها يكون R^3 هي ميثيل، يكون إستر حمض الأورثو المناسب هو أورثو أسيتات ثلاثي
الإيثيل.

ويتطلب التفاعل محفز حمضى مثل حمض الكبريتيك، و P -تولوين سلفونيك، وفورميك،
وبنزويك، وأسيك، وتراى فلورو أسيتيك.

ويمكن أيضاً تنفيذ التفاعل في مذيب خامل مناسب، على سبيل المثال، إيثانول، أو n -
بيوتانول، أو ٢-ميثيل-بيوتان-٢-أول (كحول تريت-أميل)، أو سيكلو هكسلنول، أو
أسيتات n -بيوتيل، أو برويو نيتريل، أو ٤-ميثيل-٢-بنتانول (MIBK)، أو N -ميثيل
بيروليدينون، أو حمض أسيتيك، أو أنيسول أو تولوين عند درجة حرارة في المدى، على سبيل
المثال، من ٧٨ إلى ١٢٠ م، وبشكل ملائم عند أو قريباً من ١٠٠ م.

(ج) يمكن تحضير مركب الصيغة I حيث بها يكون الاستبدال على R^1 أو R^2 هو (C₁₋₆) الكوكسى أو (C₁₋₆) الكوكسى مستبدل، أو (C₁₋₆) الكيل أمينو، أو داي [ألكيل] أمينو وذلك بالألكلة، بشكل ملائم في وجود قاعدة مناسبة كما سبق تعريفها من قبل، لمركب الصيغة I حيث بها يكون الاستبدال على R^1 أو R^2 هو هيدروكسى أو أمينو حسبما هو مناسب.

ويفضل تنفيذ التفاعل في وجود مذيب خامل مناسب أو مخفف، على سبيل المثال مذيب مهلجن مثل كلوريد الميثيلين، أو الكلوروفورم، أو رابع كلوريد الكربون، أو إيثر مثل تتراهيدرو فيوران، أو ١، ٤- دايوكسان، أو مذيب عطري مثل التولوين، أو مذيب ثنائي الأقطاب مانح للبروتونات مثل N ، $-N$ داي ميثيل فورماميد، أو N ، $-N$ داي ميثيل أسيتاميد، أو $-N$ ميثيل بيروليدون -٢- اون، أو داي ميثيل سلفوكسيد. ويتم بشكل مناسب تنفيذ التفاعل عند درجة حرارة في المدى، على سبيل المثال، من ١٠ إلى ١٥٠°م، ويفضل في المدى من ٢٠ إلى ٨٠°م.

وعامل الألكلة المناسب يكون، على سبيل المثال، هو أى عامل معروف في هذا المجال لألكلة الهيدروكسى إلى ألكوكسى أو ألكوكسى مستبدل، أو لألكلة الامينو إلى ألكيل أمينو أو ألكيل أمينو مستبدل، على سبيل المثال هاليد ألكيل أو ألكيل مستبدل، على سبيل المثال كلوريد، أو بروميد، أو يوديد (C₁₋₆) الكيل، أو كلوريد، أو بروميد أو يوديد (C₁₋₆) الكيل مستبدل، في وجود قاعدة مناسبة كما سبق تعريفها من قبل، في مذيب خامل مناسب أو مخفف كما سبق تعريفه من قبل وعند درجة حرارة في المدى، على سبيل المثال، من ١٠ إلى ١٤٠°م، وبشكل ملائم عند أو قريباً من درجة الحرارة المحيطة.

(د) يمكن تحضير مركب الصيغة I حيث بها يكون الاستبدال على R^1 أو R^4 هو أمينو، أو C_1 (هـ) الكيل أمينو، أو داي- $[(C_{1-6})$ ألكيل] أمينو وذلك بتفاعل مركب الصيغة I، بشكل ملائم في وجود قاعدة مناسبة كما سبق تعريفها من قبل، حيث بها يكون الاستبدال على R^1 أو R^4 هو مجموعة تاركة مناسبة مع أمين مناسب.

٥ والمجموعة التاركة المناسبة تكون، على سبيل المثال، هي مجموعة هالوجينو مثل فلورو، أو كلورو، أو برومو، أو مجموعة (C_{1-6}) الكان سلفونيل او كسى مثل ميثان سلفونيل او كسى أو مجموعة أريل سلفونيل او كسى مثل ٤- تولوين سلفونيل او كسى.

ومن الملائم تنفيذ التفاعل في وجود مخفف حامل مناسب أو مادة حاملة كما سبق تعريفها من قبل وعند درجة حرارة في المدى، على سبيل المثال، من ٢٠ إلى ٢٠٠°م، ومن الملائم في المدى من ٧٥ إلى ١٥٠°م. ١٠

وتخدم التجارب الحيوية والأمثلة التالية في توضيح الاختراع الحالي.

التجارب الحيوية:

يمكن استخدام التجارب التالية لقياس تأثيرات تثبيط إنزيم p38 كينيز، وتثبيط TNF والتأثيرات المضادة للتهاب المفاصل لمركب الصيغة I.

اختبار الإنزيم بالمعمل: ١٥

تم تقدير قدرة مركبات الاختبار على تثبيط إنزيم p38 كينيز. وتم تحديد نشاط مركب الاختبار ضد كل من الصور المتماثلة p38 α و p38 β للإنزيم.

وتم عزل ناتج عودة الارتباط الجيني البشري MKK6 (Gen Bank Accession Number G) 1209672) من استنساخ الصورة 45578 (Genomics, 1993, 33, 151) واستخدم في إنتاج

بروتين في صورة بروتين دمج GST في ناقل pGEX باستخدام إجراءات مماثلة لتلك التي تم الكشف عنها بواسطة Han وآخريين، في جريدة الكيمياء الحيوية، ١٩٩٦، ٢٧١، ٢٨٨٦-

٢٨٩١. وتم عزل p38 α (Gen Bank Accession Number G 529039) و p38 β (Gen Bank

Accession Number G 1469305) بواسطة تكبير PCR لـ cDNA البشري المقوم لمفياً (Gen

Bank Accession Number GM 1416) و cDNA لمخ جيني بشري [مخلق من mRNA

(Clontech Catalogue no. 6525-1) باستخدام طاقم تخليق cDNA المميز بـ Gibco] بالترتيب

باستخدام أوليجونوكليودات مصممة للنهايات ٥' و ٣' من جينات p38 α و p38 β البشرية

باستخدام إجراءات مماثلة لتلك التي تم الكشف عنها بواسطة J.Han وآخريين، في Biochimica

et Biophysica Acta، ١٩٩٥، ١٢٦٥، ٢٢٤ - ٢٢٧ و Y.Jiang وآخريين في جريدة الكيمياء

الحوية، ١٩٩٦، ٢٧١، ١٧٩٢٠ - ١٧٩ ٢٦.

١٥ وقد ظهرت كلتا الصورتين المتماثلتين لبروتين p38 وذلك في إشرشيا كولاي في نواقل PET.

وقد نتجت الصور المتماثلة p38 α و p38 β لناتج عودة الارتباط الجيني البشري وذلك في صورة

بروتينات c-myc 5'، و 6His مرتبطة. وتمت تنقية كلاً من بروتينات MKK6 و p38 باستخدام

بروتوكولات قياسية: تمت تنقية MKK 6 باستخدام عمود جلوتاثيون سيفاروز وتمت تنقية

بروتينات p38 باستخدام أعمدة نيكل محلية.

وتم تنشيط إنزيمات p38 قبل الاستخدام بالحضانة مع MKK6 لمدة ٣ ساعات عند ٣٠م. وقد احتفظ MKK6 غير المنشط الذي ظهر في إشرشيا كولاي بنشاط كافٍ للتنشيط الكامل للصور المتماثلة من p38. وبالنسبة للصورة p38 α ، اشتمل حاضن التنشيط على p38 α (٥٠ ميكرو لتر عند ١٠ ملجم/مل)، و MKK6 (٥ ميكرو لتر عند ١٢٠ ملجم/مل)، و"منظم كينيز" [٥٥٠ ميكرو لتر؛ ومنظم لأس هيدروجيني ٧,٤ يشتمل على HCl تريس (٥٠ مللي مولار)، و EGTA (٠,١ مللي مولار)، وأورثو فاناتات صوديوم (٠,١ مللي مولار)، و β -مركتو إيثانول (١,٠%)، و Mg [٧٥ ميكرو لتر من ١٠٠ مللي مولار $Mg (OCO CH_3)_2$ و ATP (٧٥ ميكرو لتر من ١ مللي مولار). وكان حاضن تنشيط الصورة p38 β مشابهاً للحاضن المذكور أعلاه عد انه احتوى على إنزيم p38 β (٨٢ ميكرو لتر عند ٣,٠٥ ملجم/مل) و ٥١٨ ميكرو لتر "منظم كينيز". وتم استخدام حاضن تنشيط p38 α و p38 β إمل جديدان أو تم تقسيمهما لأجزاء متساوية وتخزينهما عند ٨٠م.

وتمت إذابة مركب الاختبار في DMSO (١٠ مللي مولار) وتم تنفيذ تخفيفات متتالية بنسبة ٣ : ١ في DMSO في أطباق من البولي برويلين (Costar). ثم تم تخفيف مخففات المركبات بنسبة ١ : ١٠ في "منظم كينيز" وتم نقل ١٠ ميكرو لتر إلى طبق اختبار بعيار دقيق (Costar) (3596). وقد احتوت عيون العينة على ١٠ ميكرو لتر (١ : ١٠ تخفيف في منظم كينيز) DMSO. ثم تمت إضافة "خليط اختبار كينيز" [٣٠ ميكرو لتر؛ يشتمل على بروتين ميلين رئيسي (سيجما M-1891؛ و ٠,٥ مل من محلول ٦,٦٦ ملجم/مل في "منظم كينيز")، وإنزيم p38 α منشط (٣,٨ ميكرو لتر)، و"منظم كينيز" (٢,٥٥ مل)]. وقد احتوت عيون العينة في كل طبق إما على "خليط اختبار كينيز" المذكور أعلاه (n = ٦ استنساخات) أو على "خليط اختبار كينيز" وبه تم استبدال إنزيم p38 المنشط بمنظم كينيز (n = ٦)

استنساخات). ثم تمت إضافة "ATP المرقم" إلى جميع العينون [١٠ ميكرو لتر: تشتمل على ٥٠ ميكرو مولار ATP، و٥ ميكرو كوري (Amersham International Cat. No. AH9968) ^{33}P ATP و٥٠ مللي مولار $[\text{Mg}(\text{OCO CH}_3)_2]$. وبالنسبة للصورة p38 β ، تم احتواء ٢٣ ميكرو لتر من إنزيم p38 β المنشط و"منظم كينيز" (٢,٥٣ مل) في "خليط اختبار كينيز". وكان التركيز النهائي لمركب الاختبار يتراوح من ٢,٤ ميكرو مولار إلى ٠,٠٠١ ميكرو مولار (n=٢ استنساخ). وتمت حضارة أطباق عيار دقيق عند درجة الحرارة المحيطة (مع الرج الرقيق) لمدة ٦٠ دقيقة وتوقف التفاعل بإضافة حمض ترائي كلورو أسيتيك (TCA) ٢٠% (٥٠ ميكرو لتر). وتم احتجاز البروتين الراسب على ألواح المرشح (Perkin Elmer 6005174) باستخدام حاصدة Packard Filtermate (٢% TCA غسيل) التي تم بعد ذلك تخفيفها طوال الليل وتمت إضافة ٢٥ ميكرو لتر 0 MICROSCINT (Packard O 6013611) إلى كل عين. وتم عد الأطباق على عداد وميض العد العلوي. وتم توليد منحنيات الاستجابة للجرعة باستخدام عبوة تحليل البيانات الآلية المنزلية وعبوة تثبيت المنحني الأصلي.

اختبارات معملية مبنية على الخلايا:

:PBMC (١)

١٥ تم تقدير قدرة مركب الاختبار على تثبيط إنتاج $\text{TNF}\alpha$ باستخدام خلايا دموية محيطية بشرية وحادية النواة والتي تخلق وتفرز $\text{TNF}\alpha$ عند تحفيزها بعدد سكريات دهني (LPS).
وتم عزل الخلايا الدموية المحيطية وحادية النواة (PBMC) من دم بشري معالج بالهيبارين (١٠ وحدات/ مل هيبارين) بالطرد المركزي الكثيف (LymphoprepTM; Nycomed). وتمت إعادة

تعلق الخلايا وحيدة النواة في "وسط استزراع" [وسط RPMI 1640 (سيجما R0883) يحتوي على ٥٠ وحدة/ مل بنسيلين، و ٥ ميكرو جم/ مل ستربتومييسين و ٢ مللى مولار جلوتامين] مستكمل بنسبة ١% مص AB بشري غير منشط بالحرارة (سيجما H-1513). وتم تذويب المركبات في DMSO بتركيز ٢٠ مللى مولار، وتخفيفها بنسبة ١: ١٠٠ في "وسط استزراع" وتم تنفيذ تخفيفات متتالية في "وسط استزراع" يحتوي على ١% DMSO. وتمت حضانة ٥ PBMCs (٢, ٢ × ١٠^٥ خلية في ١٦٠ ميكرو لتر وسط استزراع) مع ٢٠ ميكرو لتر من تركيزات متغيرة من مركب الاختبار (زرعات مستنسخة) أو ٢٠ ميكرو لتر وسط استزراع يحتوي على ١% DMSO (عيون عينة) لمدة ٣٠ دقيقة عند ٣٧ م في حاضنة مرطبة (٥% CO₂ / ٩٥ هواء) (Corning 35 39؛ أطباق استزراع نسيج مسطحة القاع ذات ٩٦ عينا). ١٠ وتمت إضافة ٢٠ ميكرو لتر عديد سكريات دهني [LPS إشرشيا كولاى B4: 0111 (سيجما L-4130)، تركيز نهائي ٠,١ ميكرو جم/ مل] مذاب في "وسط استزراع" إلى العيون المناسبة. وتمت إضافة ٢٠ ميكرو لتر من وسط الاستزراع إلى عيون عينة "الوسط وحده". وتم احتواء ست عينات من "LPS وحده" وست عينات من "وسط وحده" في كل طبق به ٩٦ عينا.

١٥ وتم اختبار مركب الاختبار من حيث النشاط التثبيطي لـ TNF α على مدار مدى جرعة التركيز النهائي المتراوح من ٢٠ ميكرو مولار إلى ٠,٠٠٠١ ميكرو مولار. وقد تتضمن كل اختبار مثبت TNF α معروف، أي مثبت p38 MAPK، (SB 203580، Lee, J. C.) وآخرون (١٩٩٤) الطبيعة ٣٧٢ الصفحات ٧٣٩-٧٤٦). وتمت حضانة الأطباق لمدة ٢٤ ساعة عند ٣٧ م (مثبت مرطب) وبعدها تمت إزالة ١٠٠ ميكرو لتر من المادة الطافية من كل عين ٢٠ وتخزينها عند -٨٠ م (أطباق مستديرة القاع ذات ٩٦ عينا، Corning 3799). وتم تحديد

مستويات TNF α في كل عينة باستخدام طريقة TNF α ELISA البشرية (باستخدام أنظمة D&R لأزواج الأجسام المضادة، MAB 610 و BAF 210).

$$\text{التثبيط \%} = \frac{\text{LPS وحدة - الوسط وحدة} - (\text{مركز الاختبار - الوسط وحدة})}{\text{LPC وحدة - الوسط وحدة}} \times 100$$

(٢) الدم البشري الكلي:

تم تقدير قدرة مركب الاختبار على تثبيط إنتاج TNF α أيضاً في اختبار الدم البشري الكلي. ٥

والدم البشري الكلي يفرز TNF α عند تحفيزه بـ LPS.

ولقد تم الحصول على دم بشري معالج بالهبارين (١٠ وحدات/مل) من المتطوعين. وتمت إضافة الدم الكلي إلى أطباق مستديرة القاع بها ٩٦ عيناً (Coring 3799). وتم تذويب المركبات في DMSO بتركيز ١٠ ميكرو مولار، وتخفيفها بنسبة ١: ١٠٠ في "وسط استزراع" [وسط RPMI 1640 (سيجما) يحتوي على ٥٠ وحدة/مل بنسيلين، و ٥٠ ميكرو جم/مل ستربتومييسين و ٢ مللي مولار جلوتامين] وتم بالتعاقب عمل تخفيفات متتالية في وسط استزراع يحتوي على ١% DMSO. وتمت إضافة ٢٠ ميكرو لتر من كل مركز اختبار إلى العيون المناسبة (زراعات ثلاثية الاستنساخ) (مدى جرعة تركيز نهائي يتراوح من ١٠ ميكرو مولار إلى ٠,٠٠٠١ ميكرو مولار). وتمت إضافة ٢٠ ميكرو لتر من وسط استزراع RPMI يحتوي على ١% DMSO إلى عيون العينة.

١٥ وتمت حضانة الأطباق لمدة ٣٠ دقيقة عند ٣٧°م (حاضن مُرطَّب)، قبل إضافة ٢٠ ميكرو لتر LPS (تركيز نهائي ١٠ ميكرو جم/مل). وتمت إضافة سطر الاستزراع إلى عيون العينة.

وتم احتواء ست عينات من "LPS وحده" وست عينات من "الوسط وحده" في كل طبق. وتم احتواء مثبت تخليق/ إفراز TNF α المعروف في كل اختبار. وتمت حضانة الأطباق لمدة ٦ ساعات عند ٣٧ م (حاضن مُرطَّب). وتم طرد الأطباق مركزياً (٢٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ١٠ دقائق) وتمت إزالة ٨٠ ميكرو لتر بلازما وتخزينها عند -٨٠ م (أطباق Corning 3799). وتم قياس مستويات TNF α بواسطة ELISA باستخدام أزواج الأجسام المضادة من أنظمة R&D (كتالوجات أرقام MAB 610 وBAF 210).

التقدير داخل الجسم الحي:

تم تقدير قدرة مركب الاختبار على تثبيط تخليق TNF α داخل الجسم الحي في عديد السكريد الدهني (LPS) لنموذج فأر اختبار. وباختصار، تم إعطاء المركب كجرعة فمية (١٠٠ - ٠,٣ ملجم/ كجم في ٢٠% DMSO (سيجما D-2650) / ٦٠% PEG 400 (Fisher Scientific P) / ٢٠% ماء معقم مزال الأيون؛ ٥ حيوانات بكل مجموعة) لإنات فئران Wistar (3676/ 08) / ٢٠% ماء معقم مزال الأيون؛ ٥ حيوانات بكل مجموعة) لإنات فئران Wistar Alderley Park (AP) (٨٠ - ١٠٠ جم) في توقيات مناسبة قبل الاختبار بـ LPS. وتمن إعطاء حيوانات العينة (١٠ بكل مجموعة) مادة ناقلة فقط. وتم إعطاء LSP (إشرشيا كولاى B4: 0111؛ سيجما L-4130) في الوريد (٣٠ ميكرو جم في ٠,٢ مل ملحوظ ملح فسيولوجي معقم (Phoenix Pharma Ltd)). وتم اختبار مجموعة العينة بمقدار ٠,٢ مل ملحوظ ملح فسيولوجي معقم. وتم الحصول على الدم بعد ٦٠ دقيقة من تخدير الحيوانات وعزل المصل بعد ساعتين من الحضانة عند درجة الحرارة المحيطة (فاصل المصل Sarstedt ذو أنابيب دقيقة سعة ١ مل، المرجع 41.1500.005) والطررد المركزي. وتم تخزين عينات المصل عند -

٨٠م قبل تحديد محتوى TNF α بواسطة ELISA (طاقم TNF α Quantikine لفأر أنظمة R&D، رقم الكتالوج SRT A00). وتم حساب نسبة تثييط TNF α % كالآتي:

$$100 - \left[\frac{\text{المركب المعالج} - \text{عينة محلول الملح}}{\text{عينة LPS} - \text{عينة محلول الملح}} \times 100 \right].$$

اختبار المركب كعامل مضاد لالتهاب المفاصل:

- ٥ تم اختبار المركب من حيث نشاطه في نموذج فأر مصاب بالتهاب مفاصل حادث بجدار خلية عقدية لفأر (SCW) [المزيد من المعلومات راجع (Carlson, R. P. and Jacobsen, P. B. (1999)، مقارنة مادة مساعدة وستريتوكوكال في التهاب المفاصل الحادث بجدار خلية عقدية في الفأر. في نماذج من الالتهاب داخل جسم الكائن الحي، eds Morgan, D. W. ، Birkhauser Verlag
- ١٠ باختصار، تم جعل إناث فئران Lewis (١٦٠ - ١٨٠ جم) تشعر وذلك بحقنها في المفصل بمقدار ٥ ميكروجم جدار خلية عقدية (Lee Labs, PG- PS 100P) في ٢٠ ميكرو لتر محلول ملح فسيولوجي معقم في الكاحل الأيسر. وتم تقدير الاستجابة بعد ٣ أيام وتم توزيع الحيوانات بصورة عشوائية. وقد حدث التهاب المفاصل بعد ٢١ يوماً من الاستشعار (اليوم المحدد صفر) بالحقن في الوريد لمقدار ١٠٠ ميكروجم SCW (في ٥٠٠ ميكرو لتر محلول ملح فسيولوجي معقم). وتم إعطاء جرعة فمية من المركب (١ - ٥٠ ملجم/ كجم مرة واحدة يومياً) (٤ مل/ كجم) إما قبل (اليوم -١) أو بعد بداية المرض (اليوم +١) (١٠ حيوانات بكل مجموعة اختبار؛ مادة ناقلة ٥٠،٠% (وزن/ حجم) HPMC ١،٠% (وزن/ حجم) بولي سوربات ٨٠). وتلقت حيوانات العينة (n=١٠) المادة الناقلة وحدها. وتم أيضاً تضمين حيوانات العينة "التي لم يحدث بها المرض" والتي تم إعطاؤها جرعة بالمادة الناقلة (٥ حيوانات بكل مجموعة). وتم وزن الحيوانات على أساس يومي من اليوم -١ وقياس أقطار الكواحل
- ٢٠

بورنيات قياس مدرجة على أساس يومي من اليوم -١. وعند الانتهاء في اليوم ٦، تمت إزالة الأطراف الخلفية اليسرى ووضعها في ١٠٪ فورمالين لتقدير كمية الأنسجة.

وبرغم أن الخواص الدوائية لمركبات الصيغة I تختلف بتغير التركيب كما هو متوقع، فإن مركب الصيغة يعطي بشكل عام أكثر من ٥٠٪ تثبيط لإنزيمات p38 α و/ أو p38 β عند تركيزات أقل من ١ ميكرو مولار. ولم يتلاحظ أية سُمية غير مقبولة فسيولوجياً بالجرعة المؤثرة للمركبات المختبرة للاختراع الحالي.

والجدول الآتي يوضح أشكال IC₅₀ للاختيار التوضيحي للمركبات وفقاً للاختراع عند اختبارها في التجارب المذكورة أعلاه:

المثال	P38 α (ميكرو مولار)	الدم البشري الكلي (ميكرو مولار)
مركب مقارن A	٠,٢٧٧	٣,٧١
مركب مقارن B	٠,٠٤١	٣,٨٥
٢	٠,٠٢٣	٠,٠٣٤
٦	٠,٠٥٤	٠,٤٣٥
٦ (أ)	٠,٠٨١	٠,٣٥١
٧	٠,٠٠٨	٠,٠٣٤
١٦	٠,٠٦٦	٠,٠٨٤

٢٤	٠,٠١٩	٠,٠١٧
٢٥	٠,٠٣٣	٠,٠٧٨

وفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بالاشتراك مع مادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً.

ووفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج الأمراض التي تحدث بواسطة السيتوكينات والتي تشتمل على مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بالاشتراك مع مادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً.

ويمكن أن تكون تركيبات الاختراع في صورة مناسبة للاستخدام عن طريق الفم (على سبيل المثال كأقراص، وقرصات، أو كبسولات صلبة أو لينة، أو معلقات مائية أو زيتية، أو مستحلبات، أو مساحيق أو حبيبات قابلة للتشتت، أو أشربة أو إكسيرات)، أو للاستخدام الموضعي (على سبيل المثال ككريمات، أو مراهم، أو جللات، أو محاليل أو معلقات مائية أو زيتية)، أو للإعطاء بالاستنشاق (على سبيل المثال كمسحوق مقسّم بدقة أو أيروسول سائل)، أو للإعطاء بالذرع (على سبيل المثال كمسحوق مقسّم بدقة) أو للإعطاء عن غير طريق المعدة والأمعاء (على سبيل المثال كمحلول مائي أو زيتي معقم للحقن في الوريد، أو تحت الجلد، أو في العضل، أو جرعة في العضل أو كتحميلة لجرعة في المستقيم).

ويمكن الحصول على تركيبات الاختراع بإجراءات تقليدية باستخدام سواغات صيدلانية تقليدية، معروفة جيداً في هذا المجال. لذلك، قد تحتوي تركيبات مخصصة لغرض استخدامها

بالفم، على سبيل المثال، على واحدة أو أكثر من المواد الملونة، أو المُحلّية، أو المكسبة للنكهة
و/ أو المواد الحافظة.

وسوف تتغير بالضرورة كمية المادة الفعالة التي يتم دمجها مع واحدة أو أكثر من السواغات
لإنتاج صورة جرعة واحدة وذلك بناءً على العائل الذي يتم علاجه والأسلوب الخاص
٥ بالإعطاء. وعلى سبيل المثال، سوف تحتوي الصيغة المخصصة لغرض إعطائها عن طريق الفم
للإنسان بوجه عام، على سبيل المثال، على ما بين ٠,٥ ملجم إلى ٠,٥ جم من المادة الفعالة
المركبة مع كمية مناسبة وملائمة من السواغات والتي قد تختلف من حوالي ٥ إلى حوالي ٩٨
بالمائة بالوزن من التركيبة الكلية.

وسوف يكون من الطبيعي أن يتغير حجم الجرعة للأغراض العلاجية والوقائية من مركب
١٠ الصيغة I للاختراع وذلك وفقاً لطبيعة وشدة الحالات، وعمر وجنس الحيوان أو المريض
وأسلوب الإعطاء، وذلك وفقاً لمبادئ طبية معروفة جيداً.

وعند استخدام مركب الصيغة I لأغراض علاجية أو وقائية فسوف يتم إعطاؤه بشكل عام
بحيث يتم تلقي جرعة يومية في المدى، على سبيل المثال، من ٠,٥ ملجم إلى ٧٥ ملجم لكل
كجم من وزن الجسم، وتعطي، إذا كان ذلك مطلوباً، في جرعات مقسمة. وبوجه عام فإن
١٥ الجرعات المحفضة سوف يتم إعطاؤها عندما يتم استخدام طريقة إعطاء عن غير طريق المعدة
والأمعاء. لذلك، على سبيل المثال، للإعطاء في الوريد، سوف يتم بوجه عام استخدام جرعة
في المدى، على سبيل المثال، من ٠,٥ ملجم إلى ٣٠ ملجم لكل كجم من وزن الجسم.
بالمثل، للإعطاء بالاستنشاق، سيتم استخدام جرعة في المدى، على سبيل المثال، من ٠,٥

ملحجم إلى ٢٥ ملحجم لكل كجم من وزن الجسم. ومع هذا يفضل الإعطاء عن طريق الفم، وبصفة خاصة في صورة قرص. وبشكل نمطي، سوف تحتوى صور الجرعات الوحيدة على ما بين حوالي ١ ملحجم إلى حوالي ٥٠٠ ملحجم من مركب هذا الاختراع.

ووفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، للاستخدام في طريقة لعلاج جسم الإنسان أو الحيوان بواسطة هذا العلاج.

ووفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء.

ووفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج حالات طيبة تحدث بواسطة السيوكينات.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالى طريقة لعلاج أمراض أو حالات طيبة تحدث بواسطة السيوكينات والتي تشتمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالى طريقة لعلاج أمراض أو حالات طيبة تحدث بواسطة السيوكينات والتي تشتمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار والذي يكون في حاجة إلى ذلك كمية مثبطة للسيوكين من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج مرض أو حالة طبية تحدث بواسطة إنتاج أو تأثير السيتوكينات والتي تشتمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار يكون في حاجة إلى ذلك كمية مثبطة للسيتوكين من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

وفي جانب آخر من الاختراع يتم تقديم طريقة لتثبيط إنتاج أو تأثير السيتوكين في كائن من ذوات الدم الحار يكون في حاجة إلى ذلك بإعطائه كمية مثبطة لإنزيم p38 كينيز من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة TNF، أو IL-1، أو IL-6، أو IL-8.

وفي جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة TNF، أو IL-1، أو IL-6، أو IL-8 والتي تشتمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه في تصنيع دواء للاستخدام في علاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة TNF.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة TNF والتي تشتمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء للاستخدام في تثبيط TNF، أو IL-1، أو IL-6، أو IL-8.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لتثبيط TNF، أو IL-1، أو IL-6، أو IL-8 والتي تشمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه. ٥

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه في تصنيع دواء للاستخدام في تثبيط TNF.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لتثبيط TNF والتي تشمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، لتصنيع دواء للاستخدام في علاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة إنزيم p38 كينيز. ١٠

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج أمراض أو حالات طبية تحدث بواسطة إنزيم p38 كينيز والتي تشمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء للاستخدام في إنتاج تأثير تثبيطي لإنزيم p38 كينيز. ١٥

في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لتوفير تأثير تثبيطي لإنزيم p38 كينيز والتي تشمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

5 في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه في تصنيع دواء للاستخدام في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، أو الربو، أو الداء الرئوي الساد المزمن، أو داء الأمعاء الالتهابي، أو التصلب المتعدد، أو الإيدز أو السكتة التقيحية، أو قصور القلب الاحتقاني، أو مرض القلب الناتج عن فقر الدم الموضعي، أو الصدفية.

10 في جانب آخر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، أو الربو، أو الداء الرئوي الساد المزمن، أو داء الأمعاء الالتهابي، أو التصلب المتعدد، أو الإيدز أو السكتة التقيحية، أو قصور القلب الاحتقاني، أو مرض القلب الناتج عن فقر الدم الموضعي، أو الصدفية والتي تشمل على إعطاء كائن من ذوات الدم الحار كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

15 ويمكن استخدام مركب الصيغة I في توليفة مع عقاقير أخرى وعلاجات تستخدم لعلاج حالات مرضية والتي قد تستفيد من تثبيط السيتوكينات، وبصفة خاصة TNF و IL-1. وعلى سبيل المثال، يمكن استخدام مركب الصيغة I في توليفة مع عقاقير وعلاجات تستخدم في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، أو الربو، أو الداء الرئوي الساد المزمن، أو داء الأمعاء الالتهابي، أو التصلب المتعدد، أو الإيدز أو السكتة التقيحية، أو قصور القلب الاحتقاني،

أمراض القلب الناتج عن فقر الدم الموضعي، أو الصدفية والحالات المرضية الأخرى المذكورة من قبل في هذه المواصفات.

وعلى سبيل المثال، فبفضل قدرته على تثبيط السيبتوكينات، فإن مركب الصيغة I يكون ذو قيمة في علاج أمراض التهابية وغير التهابية معينة والتي تتم معالجتها حالياً بعقار مثبط للسكلو أكسجيناز غير الإسترويدي المضاد للالتهاب (NSAID) مثل إندوميثاسين، وكيورولاك، وحمض أسيتيك ساليسليك، وإيبوبروفين، وسولينداك، وتوليتين، وبيروكسيكام. ويمكن أن يؤدي الإغطاء المشترك لمركب الصيغة I للاختراع الحالي مع NSAID إلى تخفيض كمية العامل الأخير اللازمة لإنتاج تأثير علاجي. وبذلك يقل احتمال حدوث آثار جانبية عكسية من NSAID مثل الآثار المعوية المعوية. ولذلك فوفقاً لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بالاشتراك مع أو في خليط مع عامل مثبط للسكلو أكسجيناز غير الإسترويدي المضاد للالتهاب، ومادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً.

ويمكن أيضاً استخدام مركب الصيغة I مع عوامل مضادة للالتهاب مثل مثبط إنزيم ٥-ليبوكسجيناز.

ويمكن أيضاً استخدام مركب الصيغة I في علاج حالات مثل التهاب المفاصل الروماتويدي في توليفة مع عوامل مضادة للالتهاب المفاصل مثل الذهب، والميثوتركسات، والاسترويدات والبنسيلين أمين، وفي حالات مثل الالتهاب العظمي المفصلي في توليفة مع استرويدات.

ويمكن إعطاء مركب الصيغة I في الأمراض الانتكاسية، على سبيل المثال التهاب العظمي المفصلي، مع عوامل واقية للغضاريف، ومضادة للانتكاس و/ أو تعويضية مثل دياسرين، وصيغ حمض الهاليورونيك مثل هيلان، ورمالون، وأرتيبان، وأملاح جلو كوسامين مثل أنتريل.

٥ ويمكن استخدام مركب الصيغة I في علاج الربو في توليفة مع عوامل مضادة للربو مثل الاسترويدات، وموسعات الشعب الهوائية، ومضادات ليوكوترايين.

وبشكل خاص، لعلاج الأمراض الالتهابية، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والصدفية، وداء الأمعاء الالتهابي، والداء الرئوي الساد المزمن، والربو، والتهاب الأنف التحسسي، يمكن دمج مركب الاختراع مع عوامل مثل مثبطات α - TNF مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ TNF (مثل ريميكيدي، و CD- 870 و D₂ E₇) وجزئيات جلوبيولين مناعي لمستقبل TNF (مثل إنبريل معتاد)، ومثبطات COX-1 / COX-2 غير انتقائية (مثل بيروكسيكام، ودايكلوفيناك، وأحماض بروبيونيك مثل نابروكسين، وفلوبيروفين، وفينوبروفين، وكيثوبروفين، وإيبوبروفين، وفيناماتات مثل حمض ميفيناميك، وإندو ميثاسين، وسولينداك، وأبازون، وبيرازولونات مثل فينيل بيوتازون، وساليسيلات مثل الأسبرين)، ومثبطات COX-2 (مثل ميلوكسيكام، وسيليكوكسيب، روفيكوكسيب، وفالديكوكسيب ١٥ وإيتوريكوكسيب) و ميثوتركسات منخفضة الجرعة، ولفيونوميدي؛ وسيكليسونيد؛ وهيدروكسي كلوروكين، و-d بنسيلامين، وأورانوفين، أو الذهب الذي يؤخذ عن غير طريق المعدة والأمعاء وعن طريق الفم.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مثبط التخليق الحيوي لليو كوتريين، أو مثبط ٥- ليو كسيجينيز (5-LO) أو مضاد البروتين المنشط لإنزيم ٥- ليو كسيجينيز (FLAP) مثل زيلوتون؛ أو ABT - 761؛ أو فنليوتون؛ أو تيبوكسالين؛ أو Abbott - 79175؛ أو Abbott - 85761؛ أو N- ثيوفين - (مستبدل في الموضع ٥) - ٢- ألكيل سلفون أميدات؛ أو ٢، ٦- داي - t- بيوتيل فينول هيدرازونات؛ أو ميثوكسي تتراهيدرو بيرانات مثل Zeneca ZD - 2138؛ أو المركب SB - 210661؛ أو مركبات بيريدينيل - سيانو نافثالين - مستبدل في الموضع ٢ مثل L - 739.010؛ ومركبات ٢ سيانو كينولين مثل L - 746.530؛ أو مركبات إندول وكوينولون مثل MK - 591، MK - 886، و BAY x 1005.

ويتعلق الاختراع كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مضاد المستقبل لليو كوترينات LTB_4 و LTC_4 ، و LTD_4 ، و LTE_4 المنتقاة من المجموعة التي تتكون من مركبات فينوثلزين - ٣- أون مثل L - 651.392؛ ومركبات أميدينو مثل CGS - 25019c؛ ومركبات بنزوكسال أمين مثل أونتازولاست؛ ومركبات بنزين كربوكسيميد أميد مثل BIIL 284/260؛ ومركبات مثل زافر لو كاست، وأبلوكاست، ومونتلو كاست، وبرانلو كاست، وفرلو كاست (MK - 679)، و RG - 12525، و Ro - 245913، وإيرالوكاست (CGP 45715 A)، و BAY x 7195.

كذلك يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بتوليفة من مركب الصيغة I مع مثبط PDE 4. بما يشمل مثبطات بالصورة المتماثلة PDE4 D.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مضادات مستقبل H_1 المضاد للهستامين مثل الستيريزين، واللوراتادين، والدسلوراتادين، والفكسوفينادين، والأستيميزول، والأزيلاستين، والكلور فينيرامين.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مضاد مستقبل H_2 الواقسي للمعدة.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع عامل محاكي الودي القابض للأوعية المؤاز لمستقبل الأدرينالين مع نوع α_1 و α_2 ، مثل بروبييل هكسيدرين، وفينيل إيفرين، وفينيل بروبانول أمين، وإفدرين كاذب، وهيدروكلوريد نافثازولين، وهيدروكلوريد أو كسي ميتازولين، وهيدروكلوريد تتراهيدرو زولين، وهيدروكلوريد زايلو ميتازولين، وهيدروكلوريد إيثيلينو رينفرين.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع عوامل مضادة لإفراز الكولين مثل بروميد إبراتروبيوم؛ وبروميد تيوتروبيوم؛ وبروميد أو كسيوتروبيوم؛ وبرينزيبين؛ وتلينزيبين.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مساعدات مستقبل الأدرينالين من نوع β_1 إلى β_4 مثل ميتا بروترينول، وأيزو بروترينول، وأيزو برينالين، وألبوتيرول، وسالبوتامول، وفورموتيرول، وسالميتيرول، وتربوتالين، وأورسبيرينالين، وميسيلات بيتول تيرول، وبيريوتيرول؛ أو ميثيل زانثانينات بما يشمل ثيو فيللسين وأمينو فيللسين؛ وكرومو جليكات الصوديوم؛ أو مضادات المستقبل المسكريني (M1، وM2، وM3).

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مقلد عامل النمو شبيه الأنسولين من النوع ١ (IGF - 1).

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع جلو كوكورتيكويد مستنشق ذو آثار جانبية بدنية منخفضة، مثل بريدنيسون، وبريدنيسولون، وفلونيسوليد، وترايا مكينولون أسيتونيد، وبكلو ميثاسون داي بروبيونات، وبيوديسونيد، وفلوتيكاسون بروبيونات، وموميتاسون فيوروات.

٥ ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع مثبط قالب إنزيمات ميتالو بروتياز (MMPs)، أي سترو ميليسين، وكولاجينيز، وجيلاتينيز، بالإضافة إلى أجريكـانيز؛ وبصفة خاصة كولاجينيز ١ - (MMP - 1)، وكولاجينيز ٢ - (MMP - 8)، وكولاجينيز ٣ - (MMP-13)، وستروميليسين ١ - (MMP- 3)، وستروميسيلين ٢ - (MMP - 10)، وستروميليسين ٣ - (MMP - 11) وMMP - 12.

١٠ ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع معدلات أخرى لوظيفة مستقبل كيموكين مثل CCR1، وCCR2، وCCR2A، وCCR2B، وCCR3، وCCR4، وCCR5، وCCR6، وCCR7، وCCR8، وCCR9، وCCR10، وCCR11 (لعائلة C-C)؛ وCXCR1، وCXCR3، وCXCR4، وCXCR5 (لعائلة C-X-C) وCX₃ CR1 لعائلة C-X₃-C.

١٥ ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع عوامل مضادة للفيروس مثل فيراسبت، وAZT، وأسيكلو فير، وفامسيكلوفير، ومركبات مضادة للعدوى مثل فالانت.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع عوامل وعائية قلبية مثل سادات قنوات الكالسيوم، وعوامل تخفيض الدهون مثل الأستاتينات، والألياف، وسادات

بيتا، ومثبطات Ace (الإنزيم المحول للأنجيوتنسين)، ومضادات مستقبل أنجيو تنسين -٢، ومثبطات تكدس الصفائح الدموية.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع عوامل CNS (الجهاز العصبي المركزي) مثل مضادات الاكتئاب (مثل سترالين)، والعقاقير المضادة لداء باركنسون (مثل دبرنيل، و-L-دوبا، وريكويب، وميرابكس، ومثبطات MAOB مثل سيليجين وراساجيلين، ومثبطات comP مثل تاسمار، ومثبطات A-2، ومثبطات امتصاص الدوبامين، ومضادات NMDA، ومساعدات النيكوتين، ومساعدات الدوبامين ومثبطات أكسيد التريك العصبي سينثيز)، والعقاقير المضادة لمرض الزهايمر مثل دونبزيل، وتاكرين، ومثبطات COX-2، وبروبنتفيلين أو ميتريفونات.

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بتوليفة من مركب الصيغة I مع (١) مثبطات تريبتيز؛ أو (٢) مضادات عامل تنشيط الصفائح (PAF)؛ أو (٣) مثبطات الإنزيم المحول للأنترليوكين (ICE)؛ أو (٤) مثبطات IMPDH؛ أو (٥) مثبطات جزئ الالتصاق بما يشمل مضادات VLA-4؛ أو (٦) الكاثيسينات؛ أو (٧) مثبطات MAP كينيز؛ أو (٨) مثبطات جلو كوز -٦ فوسفات ديهيدروجينيز؛ أو (٩) مضادات مستقبل B₁ و B₂؛ أو (١٠) عوامل مضادة للنقرس، مثل كوليكيسين؛ أو (١١) مثبطات زانثين أو كسيديز، مثل ألوبيورينول؛ أو (١٢) عوامل مدرة لليوريك، مثل بروبنسيد، وسلفينبيرازون، وبنزبرومارون؛ أو (١٣) مثبرات إفراز هرمون النمو؛ أو (١٤) عامل نمو خاص بالتحول (TGFβ)؛ أو (١٥) عامل نمو مشتق من الصفائح (PDGF)؛ أو (١٦) عامل نمو الخلايا الليفية، مثل عامل نمو الخلية الليفية الأساسي (bFGF)؛ أو (١٧) عامل تعزيز مستعمرة الخلايا الملتزمة الكبيرة المحببة - GM

CSF)؛ أو (١٨) كريم كابسيين؛ أو (١٩) مضادات مستقبل التاكينين NK_1 و NK_3 المنتقاة من المجموعة التي تتكون من SB - 233412 (تالتانت)؛ و D - 4418؛ أو (٢٠) مثبطات إلاستيز المنتقاة من المجموعة التي تتكون من UT - 77 و ZD - 0892؛ أو (٢١) مثبطات إنزيم تحويل TNF (TACE)؛ أو (٢٢) مثبطات أكسيد نيتريك سينثيز (iNOS) أو (٢٣) جزئ نظير المستقبل الجاذب كيميائياً الذي يظهر على خلايا TH2، (مضادات CRTH2).

ويمكن استخدام مركب الصيغة I أيضاً في توليفة مع عوامل مسامية العظام مثل رولو كسفين، أو درولو كوسيفين، أو لاسوفوكسيفين، أو فوسوماكس وعوام كبت المناعة مثل FK- 506، وراياميسين، وسيكلو سبورين، وأزا ثيوبيرين، وميثوتركسات.

ويمكن أيضاً استخدام مركب الصيغة I في توليفة مع عوامل علاجية موجودة لعلاج الالتهاب العظمي المفصلي. والعوامل المناسبة للاستخدام في التوليفة تشمل عوامل قياسية غير إسترويدية مضادة للالتهاب (يشار إليها لاحقاً بـ NSAID'S) مثل بيروكسيكام، ودايكلوفيناك، وأحماض بروبيونيك، مثل نابروكسين، وفلوبيروفين، وفينوبروفين، وكيثوبروفين، وإيبوبروفين، وفينامانات مثل حمض ميفيناميك، وإندوميثاسين، وسولينداك، وأبازون، وبيرازولونات مثل فينيل بيوتازون، وسالسيلاط مثل الأسبرين، ومثبطات COX-2 مثل سيليكوكسيب، وفالديكوكسيب، وروفيكوكسيب، وإيتوركوكسيب، والمسكنات والعلاجات التي تعطي في المفصل مثل كورتيكو ستيرويدات وأحماض هيالورونيك مثل هياجان وسينفيسك ومضادات مستقبل P2X7.

ويمكن أيضاً استخدام مركب الصيغة I في توليفة مع عوامل علاجية موجودة لعلاج السرطان. والعوامل المناسبة للاستخدام في التوليفة تشمل:

(١) عقاقير مضادة للتكاثر/ مضادة لنمو الأورام وتوليفات منها، كما تستخدم في علم الأورام الطبي، مثل عوامل الألكلة (على سبيل المثال سيس- بلاتين، وكربوبلاتين، وسيكلو فوسفاميد، وخردل النيتروجين، وميلفالان، وكلورا ميوسيل، وبيوسولفان، ومصادر النيترو)؛ ومضادات الأيض (على سبيل المثال مضادات الفولات مثل فلوروبريميدينات مثل ٥- فلور يوراسيل وتيجافور، ورائتر كسيد، وميثوتركسات، وستوسين أرا بينوسيد، وهيدروكسي يوريا، وجيمسيتابين، وباكليتاكسيل (Taxol®)؛ وأجسام مضادة ضد للأورام (على سبيل المثال أنتراسيكلينات مثل أدرياميسين، وبليوميسين، ودكسو رويسين، وداونو ميسين، وإيبيرويسين، وإيداروبيسين، وميتوميسين -C، وداكتينو ميسين، وميثرا ميسين)؛ وعوامل مضادة للانقسام الفتيلي (على سبيل المثال ألكالويدات فينكا مثل فينكريستين، وفينبلاستين، وفيندستين، وفينوريلين، والتاكسيودات مثل تاكسول، وتاكسوتير)؛ ومثبطات توبو أيزو ميريذ (على سبيل المثال إبيدو فيلوتو كسسينات مثل إتوبوسيد وتنيوسيد، وأمساكرين، وتوبوكيكان وكامبتو ثيسين)؛

٥

١٠

(٢) عوامل الركود الخلوي مثل مضادات الإستروجين (على سبيل المثال تاموكسيفين، وتورميفين، ورالوكسيفين، ودرولو كسيفين، وأبودوكسيفين)، ومنظمات سفلية لمستقبل الإستروجين (على سبيل المثال فلوفسترانت)، ومضادات الأندروجين (على سبيل المثال بيكالوتاميد، وفلوتاميد، ونيلوتاميد، وأسيتات كيبوترون)، ومضادات LHRH أو مساعدات LHRH (على سبيل المثال جوسيرلين، وليوبرولين، وبيوسيرلين)، والبروجستوجينات (على سبيل المثال أسيتات

١٥

ميجستروول)، ومثبطات أروماتيز (على سبيل المثال أناستروزول، ولستروزول، وفورازول، وإكسيمستان) ومثبطات $\alpha 5$ -رديوكتيز مثل فيناسترويد؛

(٣) عوامل تثبيط غزو الخلايا السرطانية (على سبيل المثال مثبطات ميتالوبروتينيز مثل ماريماستات ومثبطات وظيفة مستقبل منشط يوروكينيز بلازمينوجين)؛

(٤) مثبطات وظيفة عامل النمو، وتشمل هذه المثبطات على سبيل المثال الأجسام

٥

المضادة لعامل النمو، والأجسام المضادة لمستقبل عامل النمو (على سبيل المثال الجسم المضاد ترانستوزوماب [HerceptinTM] المضاد لـ $erb2$ ، والجسم المضاد

سيتوكسيماب [C225] المضاد لـ $erb1$)، ومثبطات فارنسيل ترانسفيريز، ومثبطات

تيروسين كينيز، ومثبطات سيرين/ثريونين كينيز، على سبيل المثال مثبطات عائلة

عامل النمو البشري (على سبيل المثال مثبطات تيروسين كينيز من عائلة EGFR مثل

١٠

N- (٣-كلورو-٤-فلورو فينيل) -٧-ميثوكسي -٦- (٣-مورفولينو

بروبوكسي) كينازولين -٤- أمين (gefitinib, AZD 1839)، وN- (٣-إيثينيل

فينيل) -٦-، -٧-بيس (٢-ميثوكسي إيثوكسي) كينازولين -٤- أمين (erlotinib،

OSI- 774)، و٦-أكريلاميدو -N- (٣-كلورو-٤-فلورو فينيل) -٧- (٣-

مورفولينو بروبوكسي) كينازولين -٤- أمين (CI 1033))، على سبيل المثال مثبطات

١٥

عائلة عامل النمو المشتق من الصفائح وعلى سبيل المثال مثبطات عائلة عامل نمو

الخلايا الكبدية؛

(٥) عوامل مضادة لتكون الأوعية مثل تلك التي تثبط تأثيرات عامل نمو الخلايا

البطانية الوعائية، (على سبيل المثال الجسم المضاد بيفا سيزوماب [AvastinTM] المضاد

لعامل نمو الخلايا البطانية، الوعائية، ومركبات مثل تلك التي تم الكشف عنها في طلبات البراءات الدولية أرقام WO 97/ 22596، و WO 97/ 30035، و WO 97/ 32856، و WO 98/ 13357) والمركبات التي تعمل بآليات أخرى (على سبيل المثال لينومييد، ومثبطات وظيفة الأنتجرين $\alpha\beta3$ ، والأنجيوستاتين)؛

٥ (٦) عوامل تلف الأوعية مثل كوميرتاستاتين A4 والمركبات التي تم الكشف عنها في طلبات البراءات الدولية أرقام WO 99/ 02166، و WO 00/ 4 0529، و WI 00/ 41669، و WO 01/ 92224، و WO 02/ 04434، و WO 02/ 08213؛

(٧) علاجات مضادة الحس، على سبيل المثال تلك التي توجه للأهداف المذكورة أعلاه مثل ISIS 5203، ومضاد الحس المضاد لمولد الورم الفأري (ras).

١٠ (٨) اتجاهات العلاج الجيني، بما يشمل على سبيل المثال اتجاهات استبدال جينات زائغة مثل p53 الزائغ أو BRCA1 و BRCA2 الزائغ، أو توجهات GDEPT (علاج العقار الأولي بإنزيم موجه للجين) مثل تلك التي تستخدم سيتوسين ديمينيز، أو ثيميدين كينيز أو إنزيم نيترو رديوكينيز البكتيري واتجاهات زيادة تحمل المريض للعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي مثل العلاج الجيني لمقاومة العقار المتعدد؛ و

١٥ (٩) اتجاهات العلاج المناعي، بما يشمل على سبيل المثال الاتجاهات خارج الجسم وداخل الجسم الحى لزيادة التولد المناعي لخلايا الورم بالمريض، مثل نقل العدوى بسيتوكينات مثل إنترليوكين ٢، وإنترليوكين ٤ أو عامل تعزيز مستعمرة الخلية الملتهمة الكبيرة المحببة، والاتجاهات لتقليل وهن خلايا T، واتجاهات استخدام خلايا مناعية تم عدوها مثل الخلايا المتفرعة التي تم عدوها بالسيتوكين، واتجاهات استخدام

خطوط خلايا ورمية تم عدوها بالسيتوكين، واتجاهات استخدام أجسام مضادة تعمل ضد مثال التولُد.

وإذا تم صياغتها كجرعة ثابتة فإن منتجات هذه التوليفة تستخدم مركب الصيغة I في حدود مدى الجرعة الموصوف هنا والمادة الأخرى الفعالة صيدلانياً في حدود مدى الجرعة المحاز لها. ويتم التفكير في الاستخدام المتعاقب عندما تكون صيغة التوليفة غير ملائمة.

وبرغم أن مركب الصيغة I يكون بصفة مبدئية ذو قيمة كعامل علاجي للاستخدام في الكائنات ذوات الدم الحار (بما يشمل الإنسان)، فإنه يكون مفيداً أينما يكون من المطلوب تثبيط آثار السيتوكينات. وبذلك، فإنه يفيد كعيار دوائي للاستخدام في تطوير اختبارات بيولوجية جديدة وفي البحث عن عوامل دوائية جديدة.

وسيتم الآن توضيح الاختراع بالأمثلة التالية غير المحددة والتي بها، إذا لم يذكر خلاف ذلك:

(١) تم تنفيذ التعليمات عند درجة الحرارة المحيطة، أي في المدى من ١٧ إلى ٢٥°م وتحت جو من غاز خامل مثل الأرجون إلا إذا ذكر خلاف ذلك؛

(٢) تم تنفيذ عمليات التبخير بواسطة التبخير الدوار تحت ضغط منخفض وتم تنفيذ إجراءات التشغيل بعد إزالة المواد الصلبة المتبقية بواسطة الترشيح؛

(٣) تم عمل التحليل الكروماتوجرافي بالعمود (بطريقة الوميض) والتحليل

الكروماتوجرافي للسائل متوسط الضغط (MPLC) على سيليكاجل (Art. 9385)

Merck Kieselgl أو سيليكاجل معكوسة الطور Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303)

والتي يتم الحصول عليها من E.Merck، دارمشتاد، بالمانيا أو تم عمل التحليل

الكروماتوجرافي للسائل عالي الضغط (HPLC) على سيليكيا C18 معكوسة الطور،
على سبيل المثال على عمود Dynamax c-18 تحضيري معكوس الطور ٦٠
أنجستروم؛

(٤) تم إعطاء النواتج بغرض الإيضاح فقط وليس بالضرورة أن تكون هي أقصى ما
يمكن الحصول عليه؛

(٥) تم التأكيد على تركيب مركب الصيغة I للاختراع بواسطة تقنيات الرنين
المغناطيسي النووي (NMR) وطيف الكتلة؛ وتم الحصول على بيانات طيف الكتلة
للإطلاق السريع للذرة (FAB) باستخدام مقياس طيف Platform، وحيثما كان ذلك
مناسباً، تم تجميع إما بيانات أيون موجب أو بيانات أيون سالب؛ وتم قياس قيم
الإزاحة الكيميائية لـ NMR على مقياس دلتا [تم تحديد طيف الرنين المغناطيسي
للبروتون باستخدام مقياس الطيف Varian Gemini 2000 الذي يعمل بقوة مجال تبلغ
٣٠٠ ميغا هرتز أو مقياس الطيف Bruker AM250 الذي يعمل بقوة مجال تبلغ ٢٥٠
ميغا هرتز]؛ وتم استخدام الاختصارات التالية: s: فردي، d: زوجي، t: ثلاثي،
q: رباعي، m: متعدد، و br: عريض؛

(٦) لم يتم تصحيح نقط الانصهار وتم تحديدها باستخدام جهاز قياس نقطة
الانصهار الآلي Mettler SP 62 أو جهاز حمام الزيت؛ و

(٧) تم استخدام الاختصارات التالية:

DMA : \underline{N} ، \underline{N} - دای میث آسیتامید

DMF : \underline{N} ، \underline{N} - دای میث فورمامید:

DMSO : دای میثیل سلفوکسید

THF : تتراهیدرو فیوران

٥ -O (٧- أزا بنزو ترايازول -١- يل) \underline{N} ، \underline{N} ، \underline{N} ، \underline{N} - تترا میثیل

HATU : یورونیوم هکسا فلورو فوسفات.

مثال رقم (١):

\underline{N} - سیکلو بروبیل -٤- میثیل -٣- [٦- (٤- میثیل -١-، ٤- دای أزیان -١-

یل) -٤- أوكسو کینازولین -٣- (H٤) -یل] بنزامید:

١٥ تمت إضافة ترای إیثیل أورثو فورمات (٠,٥٤٩ مل) إلى خلیط تم تقلیه من ٢- أمینو \underline{N} -

{ ٥- [(سیکلو بروبیل أمینو) کربونیل] -٢- میثیل فینیل} -٥- (٤- میثیل -١-، ٤-

دای أزیان -١- یل) بنزامید (٠,٢٧٠ جم) وحمض أسیتیک جلیدی (٠,٠٤٧ مل) فی

إیثانول (٥ مل). وتم تسخین الخلیط إلى ٨٠م وتقلیه لمدة ١٦ ساعة. وتم تبخیر خلیط

التفاعل، وإذابته فی کلورید میثیلین وغسله بمحلول NaHCO_3 مشبع. وتم تبخیر الطور

١٥ العضوي وتنقیة البقايا بکروماتوجراف العمود علی عمود تبادل أيوني (عمود isolute SCX

من شركة Sorbent Technology العالمية المحدودة، Henoed، Mid- Glamorgan، المملكة

المتحدة) باستخدام الميثانول فی البداية ثم خلیط بنسبة ٩٩: ١ من الميثانول ومحلول أمونیا

مائي لیعطي مركب العنوان (٠,١٠٢ جم) طیف NMR :

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H),
1.91 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.52 (t, 2H),
3.60 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (m, 1H),
7.96 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 432.

٥ وقد تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- (سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل
٥-٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داى ازيان -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بادئة وذلك
كما يلي:

إلى محلول تم تقلبيه من كلوريد ٤- ميثيل -٣- نيترو بنزويل (٢٠ جم) في كلوريد ميثيلين
(٢٠٠ مل) عند صفر م تمت إضافة خليط من سيكلو بروبيل أمين (٧, ٦٢ مل) وترأى إيثيل
أمين (٢٨ مل). وترك الخليط ليُدْفَأ إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقلبيه لمدة ١٦ ساعة إضافية.
١٠ وتم تبخير خليط التفاعل تحت ضغط منخفض وتمت إضافة محلول NaHCO₃. وتم ترشيح
المادة الصلبة المترسبة وغسلها بأيزو- هكسان وتجفيفها (كبريتات ماغنسيوم) لتعطي مركب
العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٩, ٢٢ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 7.60 (d, 1H),
8.06 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.67 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 221.

١٥ وتم رج معلق من N- سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- نيترو بنزاميد (٢٢, ٩٢ جم)
و ١٠% بالاديوم على كربون (٢ جم) في إيثانول (٥٠٠ مل) وذلك تحت جو من
الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. وتم ترشيح خليط التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite®)

وتبخير ناتج الترشيح حتى الجفاف ليعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون

(١٧,١ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.09 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 191.

أ) تمت إضافة ٣- أمينو -N- سيكلو بروبيل -٤- ميثيل بنزاميد (٥,٥ جم) إلى محلول تم

تقليبه من حمض ٥- كلورو -٢- نيترو بنزويك (٧,٥٩ جم)، وN، -N- داى أيزو

بروبيل إيثيل أمين (١٢,٢ مل) وHATU (١٤,٣ جم) في DMF (٥٠ مل). وتم تقليب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وتم صب خليط التفاعل في محلول NaHCO₃

مشبع (١٠٠٠ مل) وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها (كبريتات ماغنسيوم) تحت

ضغط منخفض عند ٤٠ م. وبذلك تم الحصول على ٥- كلورو -N- {٥-} (سيكلو

بروبيل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل] -٢- نيترو بنزاميد (١٠,٠٢ جم)؛ طيف

NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.37 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ Na⁺ 396.

ب) تمت إضافة ١- ميثيل هومو بربازين (١,٢٥ مل) إلى محلول تم تقليبه من ٥- كلورو -

-N {٥-} (سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل] -٢- نيترو بنزاميد

(١٠,٦) في DMSO (١٠,٥ مل). وتم تسخين الخليط إلى ٨٠ م وتقليبه لمدة ١٦ ساعة. وتم

صب الخليط البارد في محلول Na HCO₃ مشبع (١٠٠ مل) واستخلاصه بأسيتات إيثيل

(١٠٠ مل) وكلوريد ميثيلين (١٠٠ مل). وتم دمج الخلاصات العضوية، وتجفيفها (كبريتات ماغنسيوم)، وتركيزها تحت ضغط منخفض وتمت معايرة البقايا بأستيات إيثيل / أيزو هكسان. وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م. وبذلك تم الحصول على N- {٥- [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داى أزيان -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد (٠,٣٤ جم)؛ طيف

:NMR

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.87 (s, 1H);

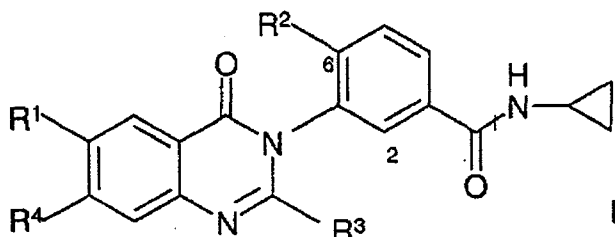
طيف الكتلة: M+ H⁺ 452.

ج) تمت إضافة ١٠% بالاديوم على كربون (٠,٠٥ جم) إلى معلق تم تقلبيه من N- {٥- [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داى أزيان -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد (٠,٣٠٤ جم) في ميثانول (٥ مل) وتم تقليب الخليط تحت جو من غاز النيتروجين عند ضغط ١٠ بار. وبعد توقف امتصاص الهيدروجين، تمت إزالة المحفز بالترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغ منخفض، وهو ما أعطى الخام ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داى أزيان -١- يل) بنزاميد (٠,٢٧ جم) والذي تم استخدامه بدون تنقية إضافية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 422.

مثال رقم (٢):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في مثال ١، تم تفاعل المادة البادئة المناسبة مع تـسراى
إيثيل أورثو فورمات لتعطي المركبات الموصوفة في جدول ١.

جدول (١)



ملاحظة	الطريقة	R ²	R ¹	R ³	R ⁴
أ	مثال ١	Me	٤- إيثيل بـرازين -١- يل	H	H
ب	مثال ١	Me	٤- أيزو بروبيـل بـرازين -١- يل	H	H
ج	مثال ١	Me	(S ^٣) -٣- ميثيل بـرازين -١- يل	H	H
د	مثال ١	Me	(R ^٣) -٣- ميثيل بـرازين -١- يل	H	H
هـ	مثال ١	Me	٤- (٢- هيدروكسى إيثيل) بـرازين -١- يل	H	H
و	مثال ١	Me	٤- (t- بيوتيل كربوكسيـلات) بـرازين -١- يل	H	H
ز	مثال ١	Me	٤- (t- بيوتيل كربوكسيـلات) ١، ٤- داي أزيان -١- يل	H	H
ح	مثال ١	CF ₃	٤- ميثيل بـرازين -١- يل	H	H
ط	مثال ١	Me	٤- [t- بيوتيل أسيتيل] بـرازين -١- يل	H	H
ى	مثال ١	Me	(S ^٣) -٣، ٤- داي ميثيل بـرازين -١- يل	H	H
ك	مثال ١	Me	(R ^٣) -٣، ٤- داي ميثيل بـرازين -١- يل	H	H
ل	مثال ١	Me	٤- (ميثيل سلفونيل) بـرازين -١- يل	H	H

م	مثال ١	Me	٤- ميثيل بربازين -١- يل	H	F
ن	مثال ١	Me	H	H	F
س	مثال ١	Me	H	H	MeO
ع	مثال ١	Me	t- بيوتيل (S١، S٤) -٢، ٥- داي أزا باي سيكلو [١، ٢، ٢] هبتان -٢- كربوكسيلات	H	H

ملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.68

(m, 2H), 1.02 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.25 (m, 4H),
7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 432.

وتم تحضير ٢- أمينو -N- { ٥- } [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -
٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داي أزيان -١- يل) بنزاميد المستخدم للمادة البادئة وذلك
كما يلي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١، والذي يتعلق
بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل -N- إيثيل بربازين مع ٥- كلورو -N- { ٥- } [(سيكلو
بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { ٢- نيترو بنزاميد يعطي -N- { ٥- }
[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { ٥- } -٤- إيثيل بربازين -١- يل) -

٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 452.

وباستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (٤- إيثيل بربازين-١- يل) -٢- نيترو بنزاميد يعطي المادة البادئة المطلوبة؛

طيف الكتلة: M+ H⁺ 422.

(ب) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO₆): 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.99 (d, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 446.

١٠ تم تحضير ٢-أمينو-N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (٤- أيزوبروبييل بربازين-١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

بإستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل N- أيزو بروبييل بربازين مع ٥- كلورو-N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (٤- أيزو بروبييل بربازين-١- يل) بنزاميد يعطي N-

١٥ {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (٤- أيزو بروبييل

بربازين-١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆)

0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.99 (d, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 466.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد يعطي المادة البادئة

المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 436.

(ج) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.65

(m, 2H), 1.03 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (t, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.64 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 418.

١٠ تم تحضير N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- (S^٣)-

٣- ميثيل بيرازين -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

بإستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل (S) -٢- ميثيل بيرازين مع ٥- كلورو -N- {٥-

(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٥- نيترو بنزاميد يعطي N-

{ ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥- [(S٣) -٣- ميثيل

بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.79 (m, 4H),
3.00 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H),
8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 438.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم اختزال N- { ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل } -٥- [(S٣) -٣- ميثيل بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطى المادة

البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 408.

(د) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.53 (m, 2H), 0.66
(m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.31 (t, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.00 (d, 1H),
3.66 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (s, 1H),
8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 418.

تم تحضير ٢-أمينو-N- { ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥-

[(R٣) -٣- ميثيل بيرازين -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

بإستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل (R) -٢- ميثيل بيرازين مع ٥- كلور-N- { ٥- [(سيكلو

بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٢- نيترو بنزاميد ليعطى N- { ٥-

[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥- [(R٣) -٣- ميثيل بيرازين -

١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (d, 3H),
2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 7.04 (m,
2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 438.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -N- { (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل } -٥- [(R٣) -٣- ميثيل بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطى المادة

البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 408.

(هـ) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68
(m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.52 (m, 2H),
4.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H),
8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 448.

تم تحضير ٢- أمينو -N- { (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥-

[-٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) بيرازين -١- يل] بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

بإستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، ثم تفاعل -N- بيرازين إيثانول مع ٥- كلور -N- { (سيكلو

بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل} ٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N } ٥-
(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل} ٥- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل)
ببرازين-١-يل] ٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H),
0.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 6H), 4.46 (s,
1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.90 (s,
1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 468.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق
بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -N } ٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل
فينيل} ٥- [٤- (٢- هيدروكسي إيثيل) ببرازين-١-يل] ٢- نيترو بنزاميد ليعطي
المادة البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 438.

١٠ (و أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.55 (m, 3H), 0.69
(m, 3H), 1.42 (s, 16H), 2.12 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.28 (m, 9H), 3.47 (m, 8H), 7.51 (m, 3H),
7.64 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.42 (m, 1H):

طيف الكتلة: $M+H^+$ 504.

تم تحضير t- بيوتيل -٤- {٤- أمينو -٣- } (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -
٢- ميثيل فينيل} أمينو) كربونيل] فينيل} ببرازين-١- كربوكسيلات المستخدم كمادة

١٥ بادئة كما يلي:

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (أ) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد مع حمض ٥- فلورو -٢- نيترو بنزويك ليعطي ٥- فلورو -N- {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٢-} -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.25 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 356.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل t- بيوتيل- بيرازين -١- كربوكسيلات مع ٥- فلورو -N {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٢-} -٢- نيترو بنزاميد ليعطي t- بيوتيل -٤- {٣-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٢-} أمينو) كربونيل] -٤- نيترو فينيل {٢-} بيرازين -١- كربوكسيلات؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.58 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 522.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال t- بيوتيل -٤- {٣-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٢-} أمينو) كربونيل] -٤- نيترو فينيل {٢-} بيرازين -١- كربوكسيلات ليعطي المادة البادئة المطلوبة؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6})

0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 6.00 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.74 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 494.

(ز) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6} at 373K) 0.55 (m,

2H), 0.69 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.82 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.61 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 518.

تم تحضير t- بيوتيل - ٤ - { ٤ - أمينو - ٣ - } [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٥ -
٢ - ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل [فينيل] - ١ - ، ٤ - ديا زيان - ١ - كربوكسيلات
المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل t- بيوتيل - ١ - ، ٤ - ديا زيان - ١ - كربوكسيلات مع ٥ -

فلورو -N- { ٥ - } [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { ٢ - نيترو

بنزاميد ليعطي t- بيوتيل - ٤ - { ٣ - } [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ -

ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل [٤ - نيترو فينيل] - ١ - ، ٤ - ديا زيان - ١ - كربوكسيلات؛

طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H),

3.65 (m, 8H), 6.91 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.37 (m, 1H), 9.82 (d, 1H) ١٥

طيف الكتلة: M+ H⁺ 536.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال t-بيوتيل-٤-٣-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل] -٤- نيترو فينيل {١-٤- ديا زيان -١- كربوكسيلات ليعطي المادة البادئة المطلوبة؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.38 (m, 8H), 5.62 (s, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.72 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 508.

(ح) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 3H), 0.85 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.61 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 3.35 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 8.07 (m, 1H)

طيف الكتلة: M- H⁺ 470. ١٠

تم تحضير ٢-أمينو-N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] -٥- (٤-ميثيل بيرازين -١-يل) بنسزاميد المستخدم للمادة البادئة كما يلي:

إلى محلول تم تقلبيه من حمض ٣- نيترو -٤- (تراي فلورو ميثيل) بنزويك (٩,٤ جم) في كلوريد ميثيلين (٨٠ مل) عند صفرم تمت إضافة كلوريد أوكساليل (٧ مل) قطرة بقطرة واتباع ذلك بـ DMF (قطرة واحدة). وتمت تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ١٥

وتقليبه لمدة ٤ ساعات. وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. وأعيد تعليق البقايا في كلوريد ميثيلين (٨٠ مل) وتمت إضافة خليط من سيكلو بروبييل أمين (٣,٣ مل) ودای أيزو بروبييل إيثيل أمين (١٦,٧ مل). وترك الخليط ليُدْفَأ إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه لمدة ٩٠ دقيقة. وتم تبخير خليط التفاعل. وتمت إضافة HCl ٢ عياري (٢٠٠ مل) إلى البقايا واستخلاصها بأسيتات إيثيل (٣ × ٢٠٠ مل). وتم دمج الأطوار العضوية، وغسلها بـ HCl ٢ عياري (٢ × ١٥٠ مل)، ومحلول NaHCO₃ مشبع (٣ × ١٠٠ مل)، ومحلول ملح (١٠٠ مل) ثم تجفيفها (كبريتات ماغنسيوم) وتبخيرها تحت ضغط منخفض لتعطي مركب العنوان (١٠,٨٥ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.60

(m, 2H), 0.72 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.88 (m, 1H);

١٠ طيف الكتلة: M+ H⁺ 257.

وتم رج معلق من N- سيكلو بروبييل -٣- نيترو -٤- (تراي فلورو ميثيل) بنزاميد (٢٢,٩٢ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٢ جم) في إيثانول (٥٠٠ مل) تحت جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. وتم ترشيح خليط التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite[®]) وتبخير ناتج الترشيح حتى الجفاف ليعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٧,١ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.52 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.96 (d, 1H),

7.23 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.37 (m, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 254

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (أ) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- (تراى فلورو ميثيل) بنزاميد مع حمض ٥- فلورو -٢- نيترو بنزويك ليعطي -N- [٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- (تراى فلورو ميثيل) فينيل] -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 410.

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل -N- ميثيل بربازين مع -N- [٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- (تراى فلورو ميثيل) فينيل] -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N- [٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- (تراى فلورو ميثيل) فينيل] -٥- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 10.28 (s, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 491.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -N- [٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- (تراى فينيل ميثيل) فينيل] -٥- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطي المادة البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 462.

ط) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 518.

وتم تحضير تريت - بيوتيل (٤- {٤- أمينو - ٣- } - ٥) [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] فينيل { بيرازين - ١ - يل) أسيتات المستخدم للمادة البادئة وذلك كما يلي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١، والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل -t بيوتيل بيرازين - ١ - يل أسيتات مع N- {٥- } (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٣ - ٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٤ - ٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٤ - نيترو فينيل { بيرازين - ١ - يل أسيتات؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.93 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 538.

وباستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -t بيوتيل (٤- {٣- } - ٥) [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٢ - ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] - ٤ - نيترو فينيل { بيرازين - ١ - يل أسيتات يعطي المادة البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 506.

(٥) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.53 (m, 2H), 0.67

(m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.13 (m, 9H), 2.85 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (d, 1H),
7.61 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 432.

وتم تحضير ٢- أمينو -N- {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -
٥- { (S^٣) -٣, ٤- داي ميثيل بيرازين -١- يل} بنزاميد المستخدم للمادة البادئة وذلك
كما يلي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١، والذي يتعلق
بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل (S) -٢- ميثيل بيرازين مع ٥- كلورو -N- {٥-
[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N-
{٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٥- { (S^٣) -٣- ميثيل
بيرازين -١- يل} -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.79 (m, 4H),
3.00 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H),
8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 438.

وتمت إضافة ١- أيودو ميثان (٠,٠٨١ مل) إلى خليط تم تقليبه من -N- {٥-} [(سيكلو
بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٥- { (S^٣) -٣- ميثيل بيرازين -١- يل} -
٢- نيترو بنزاميد (٠,٥١٧ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,٦٨٦ جم) في DMA (١,٥
مل). وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وتم صب خليط التفاعل في
الماء (١٥ مل) وترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م.
وبذلك تم الحصول على ليعطي -N- {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل } -٥- [(S٣) -٣، -٤ - داي ميثيل بيرازين -١- يل] -٢- نيترو بنزاميد

(٣٦٥، ٠ جم)؛ طيف NMR:

0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 542.

وباستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -N- { -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل } -٥- [(S٣) -٣، -٤ - داي ميثيل بيرازين -١- يل] -٢- نيترو بنزاميد ليعطي

المادة البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 422.

ك) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.66

(m, 2H), 1.06 (d, 3H), 2.16 (m, 9H), 2.84 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 432.

وتم تحضير -٢- أمينو -N- { -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -

-٥- [(R٣) -٣، -٤ - داي ميثيل بيرازين -١- يل] بنزاميد المستخدم للمادة البادئة وذلك

كما يلي:

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١، والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل (R) -٢- ميثيل بيرازين مع -٥- كلورو -N- { -٥-

(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N-

٥} -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٥- [(R٣) -٣- ميثيل

ببرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 438.

٥ وتمت إضافة ١- أيودو ميثان (٠,٠٥٠ مل) إلى خليط تم تقليبه من N-٥} [(سيكلو

بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٥- [(R٣) -٣- ميثيل ببرازين -١- يل) -

٢- نيترو بنزاميد (٠,٣٢ جم) و كربونات بوتاسيوم (٠,٤٣ جم) في DMA (١,٥ مل).

وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وتم صب خليط التفاعل في الماء

(١٥ مل) وترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠ م. وبذلك تم

١٥ الحصول على N-٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٥-

[(R٣) -٣, ٤- داي ميثيل ببرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد (٠,٢١ جم)؛ طيف

NMR:

0.55 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.89 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 542.

١٥ وباستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال والذي يتعلق

بتحضير المواد البادئة، تم اختزال N-٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل -٥- [(R٣) -٣, ٤- داي ميثيل ببرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطي

المادة البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 422.

ل) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.62 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.42 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 504.

وتم تحضير ٢- أمينو -N- {٥-} [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل {٥-} -
٥ [٤- (ميثيل سلفونيل) بيرازين -١- يل] بنزاميد المستخدم للمادة البادئة وذلك كما يلي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ب) في جزء من مثال ١، والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل ١- (ميثيل سلفونيل) بيرازين مع -N- {٥-} [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل {٥-} فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N- {٥-} [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل {٥-} [٤- (ميثيل سلفونيل) بيرازين

١٠ -١- يل] ٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.64 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 500.

وباستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال -N- {٥-} [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل

١٥ فينيل {٥-} [٤- (ميثيل سلفونيل) بيرازين -١- يل] ٢- نيترو بنزاميد ليعطي المادة

البادئة المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 472.

م) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.73 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 436.

وتم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٤- فلورو -٥- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) بنزاميد المستخدم للمادة البادئة وذلك كما يلي:

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (أ) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، ثم تفاعل ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد مع حمض ٤، ٥- داى فلورو -٢- نيترو بنزويك ليعطي -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٤-، ٥- داى فلورو -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.63 (d, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.42 (m, 2H), 10.31 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 374.

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل -N- ميثيل بربازين مع -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٤-، ٥- داى فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٤-، ٥- داى فلورو -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

بربازين -١- يل} -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.73 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (d, 4H), 2.75 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 10.00 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 456.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل {٤- فلورو -٥- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد المادة البادئة

٥ المطلوبة؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.61 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.72 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 426.

(ن) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (d, 1H):

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 338.

تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل -٤- فلورو بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

إلى محلول تم تقلبيه من ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٢,٨٥ جم)

وحمض ٤- فلورو -٢- نيترو بنزويك (٤,٢١ جم) في داي ميثيل فورماميد (٣٠ مل)

عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة خليط من HATU (٦,٨٦ جم) وبيريدين (٣ مل). وتم

تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة إضافية. وتم تبخير خليط التفاعل.

وتمت تجزئة البقايا بين كلوريد الميثيلين ومحلول NaHCO_3 مشبع. وتم استخلاص المستخلص المائي الناتج بكلوريد ميثيلين. وتم غسل الخلاصات العضوية المدججة بالماء. وتم ترشيح المادة الصلبة المترسبة وتجفيف الطور العضوي (كبريتات الماغنيسيوم) وتبخيره. وتمت معايرة المواد الصلبة المدججة بداي إيثيل إيثر لتعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة (٣,٨٤ جم)؛

طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.59 (m, 2H), 0.69

(m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 358.

تم رج معلق من N- { -٥ - [سيكلو بروبيل أمينو] كربونيل - ٢ - ميثيل فينيل } - ٤ - فلورو - ٢ - نيترو بنزاميد (٠,٤٩ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٠,٠٥ جم) في

إيثانول (٤٠ مل) وذلك تحت جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. وتم ترشيح خليط التفاعل

خلال تراب دياتومي (Celite®) وتبخير ناتج الترشيح حتى الجفاف ليعطي مركب العنوان في

صورة مادة صلبة (٠,٥٧ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.85

(m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.79 (s, 1H)

طيف الكتلة: M H⁺ 328.

١٥ (س) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.70

(m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 350.

تم تحضير ٢-أمينو-N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٤-
ميثوكسي بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

إلى محلول تم تقلبيه من ٣-أمينو-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (١,٤٧ جم)
وحمض ٤-ميثوكسي -٢- نيترو بنزويك (٢ جم) في DMF (٢٠ مل) عند درجة
حرارة الغرفة تمت إضافة خليط من HATU (٣,٥٥ جم) وبيريدين (١,٥ مل). وتم تقليب
الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة إضافية. وتم تبخير خليط التفاعل. وتم تجزئة
البقايا بين كلوريد ميثيلين ومحلول NaHCO_3 مشبع. وتم استخلاص المستخلص المائي الناتج
بكلوريد ميثيلين. وتم ترشيح المادة الصلبة المترسبة لتعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة
(٢,٨٦ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.59 (m, 2H), 0.70
(m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (m, 2H),
7.78 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)

طيف الكتلة: $\text{M} + \text{H}^+$ 370.

وتم رج معلق من -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٤-
ميثوكسي -٢- نيترو بنزاميد (٢ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٠,٢١ جم) في
إيثانول (١٠٠ مل) وذلك تحت جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. وتم ترشيح خليط
التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite[®]) وتبخير ناتج الترشيح حتى الجفاف ليعطي مركب
العنوان في صورة مادة صلبة؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.85
(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (m, 1H),
7.71 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.51 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 340.

ع) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.37 (d, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (m, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 516.

٥ تم تحضير t- بيوتيل (S٤، S١) -٥- {٤- أمينو -٣-} [٥-] (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل] فينيل {٢-، ٥- داي أزا باي سيكلو [٢، ١] هبتان ٢- كربوكسيلات المستخدم كمادة بادئة كمادة بادئة كما يلي:

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف بالفقرة (ب) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم تفاعل t- بيوتيل (S٤، S١) (-) ٢، ٥- داي أزا باي سيكلو

١٠ [٢، ٢، ١] هبتان ٢- كربوكسيلات مع N-٥- [سيكلو بروبييل أمينو] كربونيل

أمينو) كربونيل] فينيل {٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي t- بيوتيل (S٤، S١) -

٥- {٣-} [٥-] (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل

-٤- نيترو فينيل {٢-، ٥- داي أزا باي سيكلو [٢، ٢، ١] هبتان ٢-} كربوكسيلات؛

طيف NMR:

(DMSO₆) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.39 (d, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)

١٥

طيف الكتلة: M+ H+ 536.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في الفقرة (ج) في جزء من مثال ١ والذي يتعلق بتحضير المواد البادئة، تم اختزال t- بيوتيل (S٤، S١) -٥- ٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ٢- ميثيل فينيل} أمينو) كربونيل [٤- نيترو فينيل} -٢-، ٥- داي أزا باى سيكلو [٢، ٢، ١] هبتان -٢- كربوكسيلات ليعطي المادة البادئة المطلوبة؛ طيف

NMR ٥

(DMSO_d) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.37 (d, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.76 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 506.

مثال رقم (٣):

حمض [٤- ٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ٢- ميثيل فينيل} -٤-

١٥ أو كسو -٣، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) بربازين -١- يل] أسيتيك

إلى محلول تم تقلبيه من t- بيوتيل [٤- ٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-

ميثيل فينيل} -٤- أو كسو -٣، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) بربازين -١- يل]

أسيتات (٠,٢٨ جم) في كلوريد ميثيلين (١٠ مل) تمت إضافة HCl ٤ عياري في دايوكسان

(٣ مل). وبعد ٧٢ ساعة تمت إضافة الماء (١٥ مل) وتم صب المحلول في عمود تبادل أيوني

١٥ Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-

(Glamorgan UK). وتم غسل العمود بالماء (٢ × ٥٠ مل)، والميثانول (٢ × ٥٠ مل) وتمت

تصفية المنتج نتابعياً بأمونيا ٢ عياري في ميثانول. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المنتج تحت

جو مفرغ الهواء، ومعايرتها بأيزو هكسان/ أسيتات إيثيل لتعطي مركب العنوان (٢١، ٠، جم)؛

(DMSO_d) 0.61 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 462.

مثال رقم (٤):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (S١, S٤) -٥- ميثيل -٢-، ٥- داى

أزا باى سيكلو [١، ٢، ٢] هبت -٢- يل] -٤- او كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل]

بنزاميد

تم تقليب محلول من t- بيوتيل (S١, S٤) -٥- -٣- } -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو)

كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { -٤- أو كسو -٣-، ٤- داى هيدرو كينازولين -٦- يل) -

٢، ٥- داى أزا باى سيكلو [١، ٢، ٢] هبتان -٢- كربوكسيلاط (٣، ٠، جم) و ٣٨% فورمالدهيد مائي (٠، ٤٢ مل) فى حمض فورميك (٥ مل) وذلك عند ٩٠°م لمدة ١٦ ساعة.

وتم تخفيف خليط التفاعل بالماء وإضافة بيكربونات الصوديوم، وتبخيره حتى الجفاف. وتمت

تجزئة البقايا بين كلوريد الميثيلين ومحلول NaHCO₃ مشبع. وتم غسل الطور العضوي بالماء

وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم). وتمت تنقية البقايا بكروماتوجراف العمود على عمود تبادل

أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK). باستخدام كلوريد ميثيلين فى البداية ثم خليط بنسبة ٤٩ : ١ من

الميثانول ومحلول أمونيا مائية لتعطي مركب العنوان (١٣٧، ٠، جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.57 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 430.

مثال رقم (٥):

N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤-

٥ أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

إلى ملاط تم تقلبيه من حمض ٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤-

أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزويك (٠,٢ جم) و DMF (٠,٠٥ مل) في كلوريد

ميثيلين (٤ مل) عند ٣٥°م تمت إضافة كلوريد ثيونيل (٠,٠١٩ مل). وتم تقلب المحلول

الأصفر الناتج عند ٣٥°م لمدة ٢,٥ ساعة. وتم تركيز الخليط التفاعل ليعطي مادة صلبة

١٠ صفراء/ برتقالي. وتم تقلب المادة الصلبة في كلوريد ميثيلين (٤ مل) عند درجة حرارة الغرفة

وتمت إضافة سيكلو بروبييل أمين (٠,٣٧ مل)، وتقلبيه لمدة ١٠ دقائق وتركيزه. وتمت تجزئة

المادة الصلبة الناتجة بين أسيتات الإيثيل (٥ مل) ومحلول NaHCO₃ مشبع (٢,٥ مل). وتم

فصل الطبقة المائية وغسل الطبقة العضوية بمحلول ملح (٥ مل). وتم تركيز الطور العضوي

ليعطي رغوة صفراء ومادة صلبة بيضاء. وتمت معايرة الخليط بالتولوين (٥ مل) وترشيحه

١٥ لإزالة البقايا غير العضوية. وتم تركيز محلول التولوين ليعطي صمغ أصفر والذي تمت إذابته في

كلوريد ميثيلين وتركيزه (٣ مرات) ليعطي مركب العنوان في صورة رغوة صفراء (١٧١)

ملحجم؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 418.

٥ وتم تحضير حمض ٤-ميثيل-٣- [٦- (٤-ميثيل-برازين-١-يل) -٤- أوكسو كينازولين-٣- (H٤) -يل] بنزويك المستخدم للمادة البادئة كما يلي:

إلى محلول تم تقلبيه من ميثيل ٥- برومو-٢- أمينو بنزوات (١٠ جم) وميثيل ٣- أمينو-٤-ميثيل بنزوات (٩، ٧ جم) في التولوين (١٠٠ مل) عند ٥٠°م تمت إضافة ترائي إيثيل أورثو فورمات (٨، ١٢ مل) وحمض أسيتيك جليدي (٢، ٥ مل). وتم تسخين الخليط حتى الارتجاع لمدة ١٦ ساعة. وتم تقطير المنتجات الثانوية الكحولية باستخدام ظروف دين-ستارك وتم تبريد التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. وتم تجميع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وغسلها بالتولوين (٢٠ × ٢ مل) وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م لتعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (١٣، ١ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 2.16 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 373.

وإلى معلق تم تقلبيه من ميثيل ٣- (٦- برومو-٤- أوكسو كينازولين-٣- (H٤) -يل)-٤-ميثيل بنزوات (١٥ جم) وCs₂CO₃ (٢٦، ٢ جم)، و٢، ٢- ييس (داي فينيل فوسفينو) -١، ١- باي نافثيل راسمي (١، ٨٨ جم)، وأسيتات بالاديوم (٠، ٤٦ جم) في

تولوين لا مائي (١٥٠ مل) عند درجة الحرارة المحيطة تمت إضافة N-ميثيل بيرازين (٥,٩٩ مل). وتم تسخين الخليط إلى ١٠٠°م وتقليبه لمدة ١٦ ساعة. وتمت إزالة المواد الصلبة غير العضوية عن طريق الترشيح الساخن وترك ناتج الترشيح ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب لبلورة المنتج. وتم تقليب الخليط لمدة ١٦ ساعة وعزل المادة الصلبة بالترشيح، وغسلها بالتوليت (٣ × ١٠ مل) وتجنيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م لتعطي مركب

العنوان في صورة مادة صلبة صفراء (٨,٤٤ جم) طيف NMR:

(DMSO_{d6}): 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 393.

وإلى معلق تم تقليبه من ميثيل ٤-ميثيل -٣- [٦- (٤-ميثيل بيرازين -١-يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزوات (٥,٥ جم) في ميثانول (٥ مل) عند ٦٥°م تمت إضافة NaOH ١ عياري (١,٦ مل) وتم تقليبه عند ٦٥°م لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تخميض الخليط بإضافة HCl ١ عياري (١,٦ مل) على مدى ٥ دقائق وتم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة على مدى ساعة واحدة وتم تقليبه لمدة ٣٠ دقيقة إضافية. وتم عزل المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وغسلها بالماء (٢ مل)، وميثانول/ ماء (١ : ١، ٢ مل)، وميثانول (٢ × ٢ مل) وتجنيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م لتعطي مركب العنوان في صورة

مادة صلبة لونها أبيض ضارب للصفرة (٤,٥ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6})

2.14 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.25 (m, 8H), 7.57 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 379

مثال رقم (٦):

N-سيكلو بيوتيل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤-

أو كسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزاميد

٥ تمت إضافة أوكسي كلوريد الفوسفور (٠,٠٨ مل) إلى خليط من حمض ٤- ميثيل -٣-

[٦- (٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزويك

(٠,٣ جم)، وسيكلو بيوتيل أمين (٠,٠٩ مل) وبيريدين (٥ مل) وتم تسخين الناتج إلى

١٢٠ م لمدة ٥ دقائق في ميكرويف (Personal Chemistry Emrys Optimizer with 300 W)

(Magnetron) وتم تبخير الخليط. وتم تجزئة البقايا بين أسيتات الإيثيل ومحلول Na HCO₃

١٠ مشبع. وتم تجفيف الطور العضوي (كبريتات المغنيسيوم) وتبخيره وتنقية البقايا

بكروماتوجراف العمود على عمود سيليكابا باستخدام كلوريد الميثيلين في البداية ثم خليط

بنسبة ٩:١ من كلوريد الميثيلين والميثانول كمادة تصفية تتابعية. وبذلك تم الحصول على

مركب العنوان (٠,١٦ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO-d₆) 1.68 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.14 (s, 3H),

2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H):

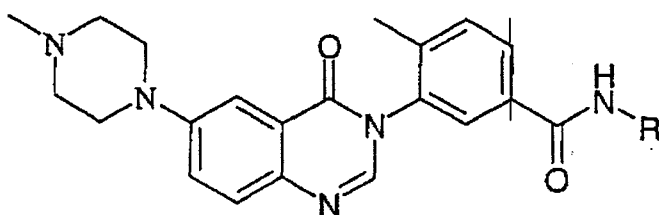
١٥ طيف الكتلة: 432 M+ H⁺.

باستخدام إجراء مناظر لذلك الموصوف في مثال ٦، تم تفاعل حمض ٤- ميثيل -٣- [٦-

(٤- ميثيل بربازين -١- يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزويك مع

الأمين المناسب ليعطي المركبات الموصوفة في جدول رقم ٢.

جدول رقم (٢)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٥	١- ميثيل سيكلو بروبيل
ب	مثال رقم ٥	سيكلو بيوتيل
ج	مثال رقم ٥	سيكلو بنت -٣- ين

ملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.61 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)

١٠. طيف الكتلة: 432 M+ H⁺.

تم تحضير هيدروكلوريد (١- ميثيل سيكلو بروبيل) أمين المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

تمت إضافة أزيد داي فينيل فوسفوريل (١٠,٥ مل) إلى خليط تم تقليبه من حمض ١- ميثيل سيكلو بروبان كربوكسيليك (٤,٨٨ جم) وتراي إيثيل أمين (٦,٨ مل) في ترت- بيوتلنول لا مائي (١٠٠ مل) تحت جو من الأرجون. وتم تسخين الخليط إلى ٥٠°م وتقليبه لمدة ١٥ دقيقة. ثم تم تسخين خليط التفاعل إلى ١٠٠°م وتقليبه لمدة ١٦ ساعة. وتم تبخير خليط التفاعل، وإذابته في داي إيثيل إيثر وغسله بمحلول NaHCO_3 مشبع، وماء وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) ليعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة (٣,٦١ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO-d_6) 0.45 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 7.01 (s, 1H).

وتمت إذابة t- بيوتيل (١- ميثيل سيكلو بروبان) كربامات (٣,٦ جم) في ١٠% HCl في ميثانول (٢٠ مل) وتسخينه إلى ٥٠°م لمدة ٦ ساعات. وتم تبخير خليط التفاعل تحت ضغط منخفض وتمت إضافة داي إيثيل إيثر. وتم تبخير الخليط ليعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة (٢,٢٤ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO-d_6) 0.60 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 8.45 (s, 3H).

ب) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 466.

ج) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 4.56 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (d, 1H);

الكتلة: $M+H^+$ 444.

مثال رقم (٧):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- او كسو -٦- (٤- بروبييل -١، -٤-

داى أزيان -١- يل) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تمت إضافة ١- أيودو بروبان (٠,٣٩, ٠ مل) إلى خليط تم تقليبه من N- سيكلو بروبييل -
٣- [٦- (١، -٤- داى أزيان -١- يل) -٤- او كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤-
ميثيل بنزاميد (٠,١٥ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,١٩٩ جم) في DMA (٠,٥ مل).

وتم قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وتم صب خليط التفاعل في الماء
(٢٠ مل)، وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها (كبريتات مغنيسيوم) تحت ضغط

منخفض عند ٤٠ م. وبذلك تم الحصول على مركب العنوان (٠,٠٩٨ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.80 (t, 3H),

1.39 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.84 (m,

1H), 3.56 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (c

1H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

١٠ طيف الكتلة: M+ H⁺ 460.

تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١، -٤- داى أزيان -١- يل) -٤- او كسو
كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

تمت إذابة t- بيوتيل -٤- (٣- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -

-٤- او كسو -٣، -٤- داى هيدرو كونا زولين -٦- يل) -١، -٤- داى أزيان -١-

١٥ كربوكسيلات (١,٠٤ جم) في HCl ١٠% في ميثانول (٢٠ مل) وتسخينه إلى ٤٠ م لمدة

٩٠ دقيقة. وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض وتم جعل البقايا قاعدية بمحلول Na HCO₃

مشبع. وتم ضبط الأس الهيدروجيني للمحلول إلى ما بين ٤ و ٥ بحمض سيتريك ا عياري

وتم صب المحلول في عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent)

Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK). وتم غسل العمود بالماء (٢ × ٥٠ مل)، والميثانول (٢ × ٥٠ مل) وتمت تصفية المنتج تتابعياً بأمونيا ٢ عياري في الميثانول. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المنتج تحت ضغط منخفض لتعطي مركب العنوان (٠,٧٥ جم)؛

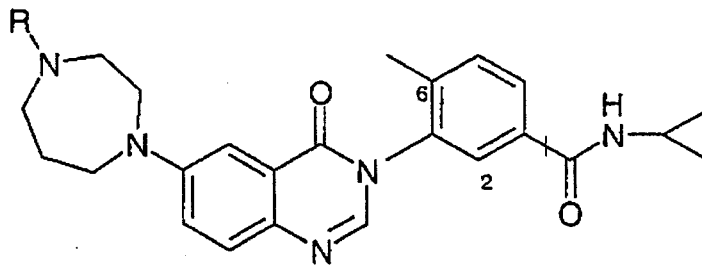
طيف NMR:

(DMSO_d) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 418.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في مثال ٧، تم تفاعل N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١، ٤- داي أزيان -١- يل) -٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات الموصوفة في جدول ٣.

جدول رقم (٣)



م	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٦	إيثيل
ب	مثال رقم ٦	٢- أمينو -٢ - أوكسي

ج	مثال رقم ٦	٢- ميثوكسي إيثيل
د	مثال رقم ٦	سيكلو بروبيل ميثيل

ملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.96 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 446.

ب) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 475.

ج) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.84 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 476. ١٠

د) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

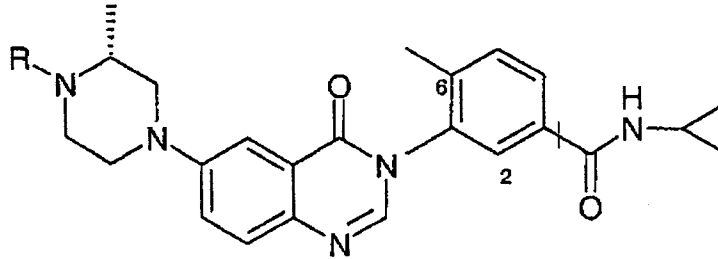
(DMSO_d₆) 0.02 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.39 (m, 1H).

طيف الكتلة: $M + H^+$ 472.

مثال رقم (٨):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في مثال ٧، تم تفاعل المادة البادئة N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (R³) -٣- ميثيل بربازين -١- يل] -٤- أكسو كينازولين -٣- (H⁴) -يل] بنزاميد مع عامل الألكلة المناسب لتعطي المركبات الموصوفة في جدول ٤.

جدول رقم (٤)



ملحوظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٦	إيثيل
ب	مثال رقم ٦	أيزو بروبييل
ج	مثال رقم ٦	سيكليي

ملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.08 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (m, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 446.

ب) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 1.09 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 460.

ج) أعطى المنتج البيانات التالية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) -0.01 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.31 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 472.

مثال رقم (٩):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (٤- بروبييل بربازين -١-

يل) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تمت إضافة ١- أيودو بروبان (٠,٠٣٩ مل) إلى خليط تم تقلبيه من N- سيلكو بروبييل -
٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- بيرازين -١- يل كينازولين -٣- (H٤)- يل) بنزاميد
(٠,١٤٥ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,١٩٩ جم) في DMA (٠,٥٠ مل). وتم تقليب
الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وتم صب خليط التفاعل في الماء (٢٠ مل)،
وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها (كبريتات مغنيسيوم) تحت ضغط منخفض عند

٤٠°م. وبذلك تم الحصول على مركب العنوان (٠,١٠٩ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 1.48 (m, 2H),
2.12 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d,
1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 446.

وتم تحضير N- سيلكو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- بيرازين -١- يل
كوبالوزين -٣- (H٤)- يل بنزاميد المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

تمت إذابة t- بيوتيل -٤- (٣- {٥- [سيلكو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل }
-٤- أوكسو -٣-، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) بيرازين -١- كربوكسيلات
(٠,٧٢ جم) وذلك في HCl ١٠% في ميثانول (٢٠ مل) وتسخينه إلى ٤٠°م لمدة ٩٠

دقيقة. وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض وتم جعل البقايا قاعدية بمحلول Na HCO₃
مشبع. وتم ضبط الأس الهيدروجيني للمحلول إلى ما بين ٤ و٥ بحمض ستريك ١ عياري

وتم صب المحلول في عمود تبادل أيوني (Isolut SCX-2 column from International Sorbent)
(Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK). وتم غسل العمود بالماء (٢ × ٥٠

مل)، والميثانول (٢ × ٥٠ مل)، وتمت تصفية المنتج تتابعياً بأمونيا ٢ عياري في ميثانول. وتم

تبخير الأجزاء المحتوية على المنتج تحت ضغط منخفض لتعطي مركب العنوان (٠,٥١ جم)؛

طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 5H), 3.20 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (m, 1H)

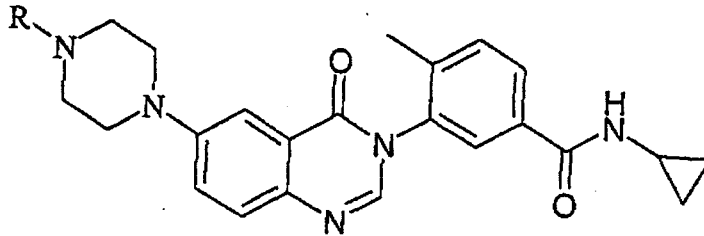
طيف الكتلة: M+ H⁺ 407.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الموصوف في مثال ٧، تم تفاعل المادة البادئة N- سيكلو

بروبيل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- بيرازين -١- يل كينازولين -٣- (H٤) -يل)

بنزاميد مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات الموصوفة في جدول ٥.

جدول رقم (٥)



ملحوظة	الطريقة	R
	مثال رقم ٩	سيكلو بروبييل ميثيل
	مثال رقم ٩	٢- ميثوكسي إيثيل
	مثال رقم ٩	سيانو ميثيل
	مثال رقم ٩	بروب -٢- ين -١- يل
هـ	مثال رقم ٩	٢- فلورو إيثيل
و	مثال رقم ٩	٢، ٢- داي فلورو إيثيل
ز	مثال رقم ٩	٢- (تترا هيدرو -H٢- بيران -٢ - يلوكسي)

ح	مثال رقم ٩	٢، ٢، ٢- تراى فلورو -١- ميثيل إيثيل
ط	مثال رقم ٩	سيكلو بيوتيل
ى	مثال رقم ٩	أسيتيل
ك	مثال رقم ٩	(٥- ميثيل أيزو كسازول -٣- يل) ميثيل
ل	مثال رقم ٩	٣، ١- ثيازول -٤- يل ميثيل

الملاحظات

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: $M+ H^+ 458$

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: $M+ H^+ 476$

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+ H^+ 465$.

د) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.41 (d, 1H):

طيف الكتلة: $M+ H^+ 442$.

هـ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR: ١٠

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 442.

و) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.83 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 6.16 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 468.

ز) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.50 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 532.

ح) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.53 (m, 7H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (m, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 500.

ط) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.01 (m, 2H), 0.42 (m, 4H), 0.58 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (d, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.33 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 458

(ج) تم إذابة N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- بيرازين -١- ييل كينازولين -٣- (H٤)- ييل) بنزاميد في كلوريد ميثيلين (٢ مل) وتمت معالجته باستخدام N، N داى أيزو بروبييل إيثيل أمين (٠,١٣ مل) وكلوريد أسيتيل (٠,٠٦ مل). بعد التقليب لمدة ١٦ ساعة تم تجميع المادة الصلبة عن طريق الترشيح، وتم غسلها باستخدام كلوريد ميثيلين (٢ مرة) لتعطي المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.62

(m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.49 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 446

١٠ (ك) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.61 (m, 4H), 2.11

(s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 499

(ل) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.61 (m, 4H), 2.10

(s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.05 (d, 1H)

مثال رقم (١٠):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) -

٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تمت إضافة كلوريد فوسفوري (٠,١١ مل) إلى مخلوط من حمض -٤- ميثيل -٣- [٦-

٥ (٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزويك

(٠,٣٠ جم)، وهيدكلوريد ميثيل سيكلو بروبييل أمين (٠,١٣ جم) وبيريدين (٥ مل) وتم

تسخين الناتج إلى درجة حرارة ١٢٠°م لمدة ٥ دقائق في ميكرويف (Personal Chemistry

Emrys Optimizer With 300W magnetron). تم تبخير المخلوط. وتم تقسيم الراسب بين

إيثيل أسيتات ومحلول Na HCO₃ مشبع. تم تحفيف الطور العضوي (كبريتات مغنيسيوم)

١٠ وتبخيره وتمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكاستخدم

كلوريد ميثيلين في البداية ثم بعد ذلك مخلوط من كلوريد ميثيلين وميثانول بنسبة ٩ : ١

كمادة تصفية متابعية. وبالتالي تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٠,١٣)؛ طيف

:NMR

(CDCl₃) 0.76

(m, 4H), 1.09 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.72 (m, 5H), 3.35 (m, 4H), 6.61 (s, 1H),
7.43 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.78 (m, 2H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H+ 501.

تم تحضير حمض -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزويك المستخدم كمادة البدء بالطريقة الآتية:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثل رقم ١

والذي يتعلق بتحضير مادة البدء N- أيزو بروبييل بيرازين والتي تم جعلها تتفاعل مع حمض

٥- فلورو -٢- نيترو بنزويك لتعطي ميثيل -٣- [٥- فلورو -٢- نيترو بنزويل)
أمينو] -٤- ميثيل بنزوات لتعطي ميثيل -٤- ميثيل -٣- [٥- أيزو بروبييل
بيرازين -١- يل) -٢- نيترو بنزويل] أمينو { بنزوات؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.99 (d, 6H), 2.34 (s, 3H),
2.55 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.71 (m,
1H), 8.06 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.96 (s, 1H)

٥ طيف الكتلة: M+ H+ 401.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ج) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١
والذي يتعلق بتحضير مواد لبدء، ميثيل -٤- ميثيل -٣- [٥- أيزو بروبييل بيرازين -
١- يل) -٢- نيترو بنزويل] أمينو { بنزوات والتي تم اختزالها إلى ميثيل -٣- [٢-
أمينو -٥- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) بنزويل] أمينو { -٤- ميثيل بنزوات؛

١٠ طيف الكتلة: M+ H+ 411.

وباستخدام إجراء مماثل للذي تم وصفه في المثال ١، تم جعل ميثيل -٣- [٢- أمينو -٥-
٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) بنزويل] أمينو { -٤- ميثيل بنزوات يتفاعل مع
تراي إيثيل أورثوفورمات ليعطي ميثيل -٤- ميثيل -٣- [٦- أيزو بروبييل بيرازين -
١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزوات؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 1.00 (d, 6H), 2.15 (s, 3H),
2.59 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.95
(m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.05 (d, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H+ 421.

تمت إذابة ميثيل ٤- ميثيل ٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين ١- يل) ٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] بنزوات في مخلوط ميثانول (١٣٥ مل) وماء (٤٥ مل). وتمت إضافة N٢ من NaOH (٣٦ مل) وتم التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تم ضبط الأس الهيدروجيني من ٢ إلى ٣ باستخدام N٢ من HCl وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. تم سحق الزيت باستخدام مخلوط من إيثيل أسيتات (١٠٠ مل) وأيزو-هكسان (١٠٠ مل) وتم تجميع المادة الصلبة عن طريق الترشيح وتم تجفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٤٠°م لمدة ١٦ ساعة لتعطي المركب المذكور في العنوان (٩، ٩) جم؛ طيف

NMR:

(DMSO_{d6})

1.33 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.46 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (t, 1H), 11.56 (s, 1H)

١٠ طيف الكتلة: M+ H+ 407.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ٦ والذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل سيكلو بيوتيل أمين يتفاعل مع حمض ٤- ميثيل - ٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين ١- يل) ٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] بنزويك ليعطي N- سيكلو بيوتيل ٤- ميثيل ٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين ١- يل)

١٥ (يل) ٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] بنزاميد؛ طيف MMR:

(CDCl₃) 1.11 (d, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.75 (m, 5H), 3.38 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.79 (m, 2H):

طيف الكتلة: M+ H+ 460.

مثال رقم (١١):

N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٧- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٤-]

أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تمت إضافة تراي إيثيل أورثو فورمات (٠,١٨ مل) إلى مخلوط تم تقلبيه من ٢- أمينو -N-

٥ { -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل -٢- ميثيل فينيل] -٤- (٤- ميثيل بيرازين -١-

يل) بنزاميد (٠,١٥٢ جم) وحمض أسيتيك ثلجي (٠,٠١١ مل) في إيثانول (٣٠ مل). تم

تسخين المخلوط إلى ٩٠°م وتم تقلبيه لمدة ١٦ ساعة. تمت إضافة N١ من HCl (١ مل) وتم

التسخين إلى ٩٠°م لمدة ساعتين. تم تحويل مخلوط التفاعل ليصبح قاعدياً باستخدام

بيكربونات صوديوم وتم تبخيره، وإذابته في إيثيل أسيتات وتم غسله باستخدام الماء. تم تخفيف

١٠ الطور العضوي (كبريتات مغنيسيوم) وتبخيره ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,٠٩٨)؛

طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H),

0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.44 (m, 4H), 7.05 (d,

1H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.43

(d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 418.

تم تحضير ٢- أمينو -N- { -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل -٢- ميثيل فينيل] -٤-

١٥ (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تمت إضافة N، -N- داى أيزو بروبييل إيثيل أمين (٠,٣٠ مل) إلى مخلوط تم تقلبيه من -N-

{ -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل] -٤- فلورو -٢- نيترو

بنزاميد (٠,٣٠ جم) و-N- ميثيل بيرازين (٠,٢٨ مل) في DMSO (٠,٥ مل). تم تسخين

المخلوط إلى ٩٠°م وتقلبيه لمدة ١٦ ساعة. تم صب مخلوط التفاعل في ماء (١٠٠ مل)، تم

ترشيح المادة الصلبة الناتجة وغسلها بالماء وداى إيثيل إيثر ثم أعيد إذابتها فى كلوريد ميثيلين. تم تخفيف الطور العضوي (تراب دياتومي) وتبخيره ليعطي المركب المذكور فى العنوان فى شكل مادة صلبة (٢٣, ٠ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

طيف الكتلة: M+ H+ 438. ٥

تمت إثارة معلق من N } ٥ - [سيكلو برويل أمينو] كربونيل - ٢ - ميثيل فينيل - ٤ - (٤ - ميثيل بيرازين - ١ - يل) - ٢ - نيترو بنزاميد (٢٣, ٠ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٤, ٠ جم) فى إيثانول (٣٠ مل) فى جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. تم ترشيح مخلوط التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تبخير ناتج الترشيح إلى درجة الجفاف ليعطي المركب المذكور فى العنوان فى شكل زجاج (١٦, ٠ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.37 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 408

مثال رقم (١٢):

N-سيكلو برويل - ٤ - ميثيل - ٣ - [٨ - (٤ - ميثيل بيرازين - ١ - يل) - ٤ -

أوكسو كينازولين - ٣ - (H٤) - يل] بنزاميد ١٥

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ١، تم جعل ١، ٢-أمينو-N- {٥-
[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٣- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل)
بنزاميد يتفاعل مع تراى ميثيل أورثو فورمات. وبالتالي تم الحصول على المركب المذكور

في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (m, 4H),
2.84 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.25 (s,
1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 418

تم تحضير ٢-أمينو-N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٣-
(٤- ميثيل بيرازين -١- يل) بنزاميد الذي استخدم كمادة بدء كآلاتي:

أ) تم إضافة ٣-أمينو-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٢,٥ جم) إلى محلول تم
تقليبه من حمض ٣-كلورو-٢-نيترو بنزويك (٣,٤٦ جم) وبيريدين (٢,٧٧ مل)
وHATU (٦,٦٤ جم) في DMF (٢٥ مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة
١٦ ساعة. تم صب الخليط التفاعل في محلول NaHCO₃ مشبع (١٠٠ مل) وتم ترشيح المادة
الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٤٠°م. وبالتالي تم الحصول
على ٣-كلورو-N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٢-
نيترو بنزاميد (٤,٤٤ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 7.32 (d,
1H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 396.

ب) تم إضافة N-ميثيل بيرازين (٢, ٤ مل) إلى محلول تم تقلبيه من ٣-كلورو-N-٥-
[(سيكلو برويل أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل فينيل]-٢-نيترو بنزاميد (١ جم) في
DMSO (٢ مل) تم تسخين المخلوط إلى ٨٠ م° وتقلبيه لمدة ٤٠ ساعة. تم صب المخلوط
المبرد في محلول مشبع NaHCO₃ (١٠٠ مل) وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت
ضغط منخفض عند ٤٠ م°. وبالتالي تم الحصول على N-٥-[(سيكلو برويل أمينو)
كربونيل]-٢-ميثيل فينيل]-٣-(٤-ميثيل-بيرازين-١-يل)-٢-نيترو بنزاميد
(٠,٨٤ جم) طيف NMR:

(DMSO-d₆) 0.58 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.20 (s,
3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.77
(s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.27 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 438.

١٠ ج) تم إضافة ١٠% بالاديوم-على-كربون (٠,٨٠ جم) إلى معلق تم تقلبيه من N-٥-
[(سيكلو برويل أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل فينيل]-٣-(٤-ميثيل-بيرازين-١-يل)
N-٥-نيترو بنزاميد (٠,٨٤ جم) في ميثانول (٢٠ مل) وتم قلب المخلوط في جو
من غاز الهيدروجين عند ضغط مقداره ١٠ بار. بعد توقف امتصاص الهيدروجين، تم إزالة
المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®). تم تركيز المادة الناتجة عن
الترشيح تحت ضغط منخفض، فنتج عنها المادة الخام ٢-أمينو-N-٥-[(سيكلو برويل
أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل فينيل]-٣-(٤-بيرازين-١-يل) بنزاميد (٠,٦٨٩ جم)
والتي تم استخدامها بدون أية تنقية أخرى؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (m, 5H), 3.30 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 408.

مثال رقم (١٣):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٦- مورفولين -٤- يل -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل) بنزاميد

تمت إضافة ترائي إيثيل اورثو فورمات (٠,٩٦٩ مل) إلى مخلوط تم تقلبيه من ٢- أمينو -N-

{ ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥- مورفولين -٤- يل

بنزاميد (٠,٦٧ جم). وحمض أسيتيك ثلجي (٠,٠٥ مل) في إيثانول (٥ مل). تم تسخين

المخلوط إلى ٨٠°م وتقلبيه لمدة ١٦ ساعة. تم تبخير مخلوط التفاعل، وإذابته في كلوريد

ميثيلين وغسله باستخدام محلول NaHCO₃ مشبع. تم تبخير الطور العضوي وتمت تنقية

الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column

(from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK

باستخدام ميثانول في البداية وبعد ذلك مخلوط ميثانول ومحلول أمونيا مائي ٩٩ : ١ ليعطي

المركب المذكور في العنوان (٠,١٧٢ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.11 (s, 3H),

2.83 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (m,

1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (m, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 405.

تعم تحضير ٢- أمينو -N- { ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -

٥- مورفولين -٤- يل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالاتي:

أ) تمت إضافة مورفولين (٠,٢١ مل) إلى محلول تم تقلبيه من N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد (٠,٧١) في DMSO (٠,١,٠ مل). تم تقليب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تم صب المخلوط في محلول NaHCO₃ مشبع (١٠٠ مل) وتم ترشيح الناتج وتجفيفه تحت ضغط منخفض في درجة حرارة ٤٠°م. والتالي تم الحصول على N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- مورفولين -٤- يل -٢- نيترو بنزاميد (٠,٧٢٢ جم)؛ طيف

:NMR

(DMSO-d₆)

0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ Na+ 447.

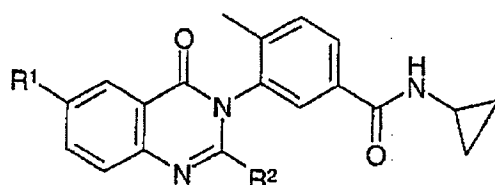
١٠ ب) تمت إضافة ١٠% بالاديوم -على كربون- (٠,٠٥٠ جم) إلى معلق تم تقلبيه من N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- مورفولين -٤- يل -٢- نيترو بنزاميد (٠,٧٢٢ جم) في إيثانول (١٠ مل) وتم تقليب المخلوط في جو من غاز الهيدروجين تحت ضغط مقداره ١٠ بار. بعد توقف امتصاص الهيدروجين، تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®). ثم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض، حيث أعطى المادة الخام ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- مورفولين -٤- يل بنزاميد والتي تم استخدامها بدون أية تنقية

١٥ إضافة؛ طيف الكتلة: M+H⁺ 395.

مثال رقم (١٤):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ١٣، تم جعل مادة البدء المناسبة تتفاعل مع تراى إيثيل أورثو فورمات أو تراى إيثيل أورثو أسيتات لتعطي المركبات المبينة في الجدول رقم ٦.

جدول رقم (٦)



ملاحظة	الطريقة	R ²	R ¹
أ	مثال رقم ١٣	H	٦- ثيو مورفولين -٤- يل
ب	مثال رقم ١٣	H	٦- (٤- هيدروكسي بيريدين -١- يل)
ج	مثال رقم ١٣	H	٦- (٣- هيدروكسي أزيدين -١- يل)
د	مثال رقم ١٣	H	٦- [٣، ٥- (S٥، R٣) - ١- داي ميثيل بيرازين -١- يل]
د	مثال رقم ١٣	Me	٦- [٣، ٥- (S٥، R٣) - ١- داي ميثيل بيرازين -١- يل]
و	مثال رقم ١٣	H	٦- بيريدين -١- يل
ز	مثال رقم ١٣	H	٦- (٤- ميثيل بيرادين -١- يل)
ح	مثال رقم ١٣	H	٦- [٢- (داي ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو
ط	مثال رقم ١٣	H	٦- (٣- هيدروكس -٢، ٢ - داي ميثيل بروبيل) مئيد
ى	مثال رقم ١٣	Me	٦- (٤- ميثيل -١، ٤ - داي ازبان -١- يل)

الملحوظات:

أ) N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أو كسو -٦- ثيومورفين -٤- يل كينازولين

٣- (H٤) -يل] بنزاميد أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H),

2.69 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (s,

1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 421.

تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٥-

ثيو مورفولين -٤- يل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم (١٣)

والذي يتعلق بتحضير مواد البدء تم جعل الثيومورفولين يتفاعل مع -N- {٥- (سيكلو

بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي -N-

{٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٢- نيترو -٥- ثيو مورفولين

-٤- يل بنزاميد؛ طيف NME:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.67 (m,

4H), 2.82 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04

(d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ Ma+ 463.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣

والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -

٢- ميثيل فينيل} -٢- نيترو -٥- ثيو مورفولين -٤- يل بنزاميد ليعطي مادة البدء

المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H+ 411.

ب) N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-٤- هيدروكسي بيريدين -١- ييل] -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بنزاميد أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 3.65 (m, 3H), 4.71 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (m, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 419.

٥ تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- [سيكلو بروبييل أمينو] كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٥-

(٤- هيدروكسي بيريدين -١- ييل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم (١٣)

والذي يتعلق بتحضير مواد البدء تم جعل ٤- هيدروكسي بيريدين يتفاعل مع -N {٥-

[سيكلو بروبييل أمينو] كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد

١٠ يعطي -N {٥- [سيكلو بروبييل أمينو] كربونيل} -٢- ميثيل فينيل} -٥- -٤-

هيدروكسي بيريدين -١- ييل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NME:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ Na⁺ 461.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣

١٥ والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال -N {٥- [سيكلو بروبييل أمينو] كربونيل} -

٢- ميثيل فينيل} -٥- -٤- هيدروكسي بيريدين -١- ييل) -٢- نيترو بنزاميد يعطي

طيف الكتلة: M+ H⁺ 409.

ج) N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٣- هيدروكسي أزيدين -١- يل) -٤- أوكسو

كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.69 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.43 (m, 1H).

طيف الكتلة: M+ H⁺ 391.

٥ تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٣- هيدروكسي أزيدين -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثل رقم (١٣)

والذي يتعلق بتحضير مواد البدء تم جعل ٣- هيدروكسي أزيدين يتفاعل مع يتفاعل مع

-N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو

١٠ بنزاميد ليعطي -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٣-

هيدروكسي أزيدين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NME:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.87 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ Na⁺ 431.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) من الجزء الخاص بالمثل رقم

١٥ ١٣ والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل]

-٢- ميثيل فينيل} -٥- (٣- هيدروكسي أزيدين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطي

مادة البدء المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 381.

د) -N سيكلو بروبييل -٣- [٦- (R٣، R٥) -٣، ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل] -

٤- اوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد اعطى البيانات الآتية؛ طيف

:NMR

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67

(m, 2H), 1.02 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 2.85 (m, 3H), 3.67 (d, 2H),

7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (m, 1H)

٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 432.

تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥-

(R٣، S٥) -٣، ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل] بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (أ) فى الجزء الخاص بالمثال رقم (١٣)

والذى يتعلق بتحضير مواد البدء تم جعل سيس -٢، ٦- داى ميثيل بيرازين يتفاعل مع -N

١٥ {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو

بنزاميد ليعطى -N {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥-

[٣- (R٣، S٥) -٣، ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف NME:

(DMSO_d₆) 0.56 (m,

2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.79 (m, 3H), 3.94 (d, 2H), 7.05

(m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 452.

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (ب) من الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣

والذى يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال -N {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -

٢- ميثيل فينيل } -٥- [(R٣), (S٥) -٣, ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل -٢- نيـترو

بنزاميد ليعطي مادة البدء المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 422.

هـ) -N- سيكلو برويل -٣- [٦- (R٣), (R٥) -٣, ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل] -

٢- ميثيل -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد أعطى البيانات

الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m,

2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (d, 6H), 2.01 (m, 6H), 2.18 (t, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.62 (d, 2H), 7.33

(s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.39 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 446.

تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو برويل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥-

(R٣), (S٥) -٣, ٥- داى ميثيل بيرازين -١- يل] بنزاميد المستخدم كمادة بدء طبقاً لما

١٠ تم وصفه في الملاحظة (د).

و) -N- سيكلو برويل -٣- (٤- أوكسو -٦- بيريدين -١- يل كينازولين -٣- (H٤) -

يل) بنزاميد أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.61 (m,

6H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s,

1H), 7.88 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.40 (d, 1H):

طيف الكتلة: $M+H^+$ 403.

١٥ تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- [(سيكلو برويل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥-

بيريدين -١- يل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) من الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣ والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل البيريدين يتفاعل مع N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٢- نيترو -٥- بيريدين -١-

٥ طيف بنزاميد؛ NMR.

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)

٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 423.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال ١٣ الذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٢- نيترو -٥- بيريدين -١- يل بنزاميد ليعطي مادة البدء المطلوبة؛

١٠ طيف الكتلة: M+ H⁺ 393.

(ز) N-٥- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بيريدين -١- يل) -٤-

أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -١- يل) بنزاميد، أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.71 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.81 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 417.

تم تحضير ٢-أمينو-N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥-
(٤- ميثيل بيريدين -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثل رقم ١٣
والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل ٤- ميثيل بيريدين يتفاعل مع N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو
بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد ليعطي N-
٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل بيريدين -١-
يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف: NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.66 (m,
2H), 0.92 (d, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 4.07
(d, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.9:
(s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 423.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثل ١٣
الذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال N- $\{$ ٥} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-
ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل بيريدين -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد ليعطي مادة البدء
المطلوبة؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 407.

ح) N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- $\{$ (داي ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو} -٤- أوكسو
كينازولين -٣- (H٤) -يل ميثيل بنزاميد، أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m,
2H), 2.13 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (d,
1H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+ H^+ 423$.

تم تحضير ٢-أمينو-N-٥-[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل فينيل-٥-
{[٢- (داى ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو} بنزاميد ال المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (أ) فى الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣
والذى يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل هيدروكلوريد ٢- (داى - ميثيل أمينو) إيثان
٥ ثيول يتفاعل مع N-٥-[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل فينيل-٥-
فلورو-٢- نيترو بنزاميد ليعطي N-٥-[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل]-٢-ميثيل
فينيل-٥- { [٢- (داى ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو } -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف: NMR:

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.30
(s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.93 (s, 1H),
8.08 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)

١٠ طيف الكتلة: $M+ H^+ 443$.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (ب) فى الجزء الخاص بالمثال ١٣
الذى يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال N-٥-[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل]-٢-
ميثيل فينيل-٥- { [٢- (داى ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو } -٢- نيترو بنزاميد ليعطي مادة
البدء المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+ H^+ 413$.

١٥ (ط) N-سيكلو بروبييل-٣- [٦- [(٣- هيدروكسى-٢، ٢- داى ميثيل بروبييل) أمينو]-
٤- أوكسو كينازولين-٣ (H٤) -يل]-٤- ميثيل بنزاميد، أعطى البيانات الآتية؛
طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.90 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.06 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.40 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 421.

تم تحضير ٢-أمينو-N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-ميثيل فينيل} -٥-
[(٣-هيدروكسي -٢، ٢-داي ميثيل بروبييل) أمينو بنزاميد المستخدم كمادة بدء
كالتالي: ٥

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣
والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل ٣-أمينو -٢، ٢-داي ميثيل بروبييل -١-أول
يتفاعل مع N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-ميثيل فينيل} -٥-فلورو -
٢-نيترو بنزاميد ليعطي N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-ميثيل فينيل} -
٥- [(٣-هيدروكسي -٢، ٢-داي ميثيل بروبييل) أمينو] -٢-نيترو بنزاميد؛ طيف: ١٥

:NMR

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 3.20 (s, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.89 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 463.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال ١٣
الذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال N- $\{$ ٥- $\}$ [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ١٥

ميثيل فينيل } -٥- [(٣- هيدروكسي -٢، ٢- داي ميثيل بروبييل) أمينو] -٢- نيترو
بنزاميد ليعطي مادة البدء المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 411.

(٥) -N سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٢- ميثيل -٦- (٤- ميثيل -١، ٤- داي أزيان
-١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد، أعطى البيانات الآتية؛ طيف
:NMR

(DMSO₆)

0.54 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.48 (m,
5H), 2.62 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.71
(s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (s, 1H):

طيف الكتلة: $M+H^+$ 466.

تم تحضير ٢- أمينو -N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل } -٥-
(٤- ميثيل -١، ٤- داي أزيان -١- يل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

١٠ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٣
والذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل ١- ميثيل هومو بيرازين يتفاعل مع -N {٥-
[سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد
ليعطي -N {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل} -٢- ميثيل فينيل } -٥- (٤- ميثيل -
١، ٤- داي أزيان -١- يل) -٢- نيترو بنزاميد؛ طيف: NMR:

(DMSO₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.44 (m, 2H),
2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.28 (d,
1H), 7.55 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 452.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال ١٣ الذي يتعلق بتحضير مواد البدء، تم اختزال N - {٥} (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- -ميثيل فينيل} -٥- (٤- ميثيل -١، ٤- داى ازا بان -١- يل) -٢- نيسترو بنزاميد يعطي مادة البدء المطلوبة؛ طيف الكتلة: $M+H^+$ 422.

مثال رقم (١٥):

N - سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- ميثيل بييريدين -٤- يل) أوكسى] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تم قلب N - سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بييريدين -٤- يلوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٣ جم) وأيودو ميثان (٠,٠٤٤ مل) وكربونات بوتاسيوم (٠,٣٩٧ جم) في DMF (٢ مل) لمدة ١٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وتم غسل الطور العضوي بالماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تم إذابة الراسب في كلوريد ميثيلين (٢ مل) وتم قلبه مع راتينج أيزو سيانات PS- (١,٢٥ مللى مول/ جم) (٠,٢٨ جم) وكربونات MP- (٢,٨٩ مللى مول/ جم) (٠,٤٨٨ جم) لمدة ١٩ ساعة وبعد ذلك تم ترشيحه وتركيزه ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,١٢٩ جم) في شكل مادة صلبة في لون الكريم؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42 (d, 1H);

طيف الكتلة: M+ H+ 433.

تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيبريدين -٤- يلو كسى) كينازولين -٣ (H٤) -يل] بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تمت إضافة هيدريد صوديوم (٠,٨٩٦ جم بنسبة تشتت ٦٠% زيت) على أجزاء (تبريد بواسطة حمام ثلج) إلى محلول من N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد (٢,٠ جم) و t- بيوتيل -٤- هيدروكسى -١- بيبريدين كربوكسيلات (١,٦٩ جم) في DMF (٣٠ مل). تم قلب التفاعل لمدة ٢٢ ساعة

عند درجة حرارة الغرفة في جو من الأرجون. بعد ذلك تم صب مخلوط التفاعل في محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع (٢٠٠ مل) وتم تجميع الراسب الناتج عن طريق الترشيح، وتم

غسله باستخدام داي إيثيل إيثر وتجفيفه بالهواء ليعطي t- بيوتيل -٤- {٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} أمينو) كربونيل [٤- نيترو فينو كسى} بيبريدين -١- كربوكسيلات (٢,٧٦ جم) في شكل مادة صلبة صفراء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.10 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 561.

ب) تم قلب t- بيوتيل -٤- {٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} أمينو) كربونيل [٤- نيترو فينو كسى} بيبريدين -١- كربوكسيلات (٤,٠٣ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٠,٤ جم) في إيثانول (٩٠ مل) في جو غاز

الهيدروجين. بعد توقف امتصاص الهيدروجين، تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®). تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض ليعطي المادة الخام t- بيوتيل -٤- {٤- أمينو -٣-} (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل] فينو كسي {بيريدين -١- كربوكسيلات (٣.٥ جم) حيث تم استخدامه بدون تنقية إضافية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6})

0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.72 (s, 1H)
M+Na⁺ 531.

طيف الكتلة: M Na+ 531.

ج) تمت إضافة تراي إيثيل أورثو فورمات (١,٠ مل) إلى مخلوط تم تقلبيه من t- بيوتيل -٤- {٤- أمينو -٣-} (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل] فينو كسي {بيريدين -١- كربوكسيلات (١,٠٢ جم) وحمض أسيتيك ثلجي (٠,٠٥٧ مل) في إيثانول (١٥ مل). تم تسخين المخلوط إلى ٨٠°م وتقلبيه لمدة ٢ ساعة وبعد ذلك تم تركيزه. تم تخفيف الراسب باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام مخلول NaHCO₃ مائي مشبع وبرين وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه ليعطي t- بيوتيل -٤- {٣- (سيكلو بروبييل) كربونيل [٢- ميثيل فينيل] -٤- أوكسو -٣-} -٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أوكسي {بيريدين -١- كربوكسيلات (٠,٩٩٤ جم) في شكل مادة صلبة ذات لون بني خفيف؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 519.

تم تقليب t- بيوتيل -٤- [٣(٥- سيكلو بروبييل) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل -٤-
أو كسو-٣، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسي] بيبريدين -١- كربوكسيلات
في N٤ من HCl في دايوكسان (٢٠ مل) وميثانول (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨
ساعة ومن ثم تركيزه. تمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل
أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, UK
Mid- Glamorgan) وتم غسله باستخدام ميثانول في البداية وبعد ذلك تمت عملية التصفية
التتابعية باستخدام مخلوط من ميثانول ومحلول أمونيا مائي بنسبة ٩٩: ١ يعطي N- سيكلو
بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (بيبريدين -٤- يلو كسي) كينازولين -٣-
(H٤) -يل] بنزاميد (٦٧، ٢ جم) في شكل مادة صلبة ذات لون بني خفيف؛ طيف

:NMR

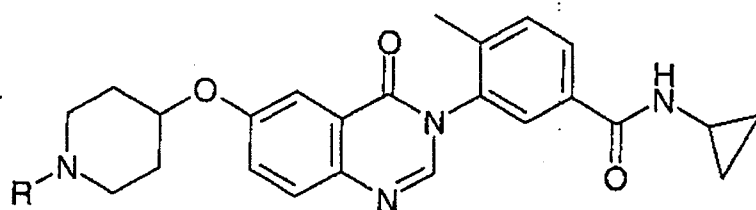
(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H);

طيف الكتلة: M+ H+ 419.

١٥ مثال رقم (١٦):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في مثال ١٥، تم تحويل المركب N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيبريدين -٤- يلووكسي) كينازولين -٣- (H٤)-يل] بنزاميد ليصبح قلويًا باستخدام الكاشف الكيميائي المناسب للتحويل إلى قلوي، ليعطي المركبات الموضحة في جدول ٧.

جدول رقم (٧)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ١٥	إيثيل
ب	مثال رقم ١٥	أيزو بروبييل
ج	مثال رقم ١٥	٢- فلورو إيثيل
د	مثال رقم ١٥	٢- ميثوكسي إيثيل
هـ	—	٢- هيدروكسي -٢
و	—	(S٢) -٢- هيدروكسي بروبييل
ز	—	(R٢) -٢- هيدروكسي بروبييل
ح	مثال رقم ١٥	٢- هيدروكسي إيثيل
ط	مثال رقم ١٥	سيكلو بروبييل ميثيل

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 447.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 461.

ج) تمت تنقية المنتج باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكيا وتمت التصفية

التتابعية في البداية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات ثم تلى ذلك ١٠% ميثانول/ إيثيل

أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي. أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 465.

د) تمت تنقية المنتج باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكيا وتمت التصفية

التتابعية في البداية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات ثم تلى ذلك ١٠% ميثانول/ إيثيل

أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي. أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 477.

هـ) تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (بيبريدين -٤- يلو كسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٢٥ جم) وأكسيد أيزو بيوتيلين (٠,١٥٩ مل) في أنبوبة محكمة بها مانع تسريب في DMF (٢ مل) عند درجة ٨٠ م لمدة ٤٨ ساعة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام ماء (٥ مرات) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على سيليكات وتمت التنقية المتابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات لتعطي N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] {١- (٢- هيدروكسى -٢- ميثيل بروبييل) بيبريدين -٤- [يل] أو كسى} -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٢١١ جم) في شكل مادة صلبة رغوية بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.85 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 491.

و) تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (بيبريدين -٤- يلو كسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٢٥ جم) وأكسيد (S) - (-) - بروبييلين (٠,١٢٦ م) في أنبوبة محكمة بها مانع تسريب في DMF (٢ مل) عند درجة ٨٠ م لمدة ٢١ ساعة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام ماء (٥ مرات) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود

كروماتوجراف على سيليكات وتمت التصفية التتابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات وتلى ذلك ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي لتعطي لتعطي N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١) - (S٢) - ٢- هيدروكسي بروبييل] بيريدين -٤- -يل [أوكسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل [-٤- ميثيل بنزاميد (٠,١٨٤ جم) في شكل مادة صلبة رغوية بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.18-2.37 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 447.

١٠ (زو) تم قلب N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (بيبريدين -٤- يلوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٢٥ جم) وأكسيد (R) - (+) - بروبييلين (٠,١٢٦ جم) في أنبوبة محكمة بها مانع تسريب في DMF (٢ مل) عند درجة ٨٠م لمدة ٢١ ساعة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام ماء (٥ مرات) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على سيليكات وتمت التصفية التتابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات وتلى ذلك ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي لتعطي لتعطي N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١) - (S٢) - ٢- هيدروكسي بروبييل] بيريدين -٤- -يل [أوكسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل [-٤- ميثيل بنزاميد (٠,١٩٤ جم) في شكل مادة صلبة رغوية بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.18-2.37 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 477.

ح) تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات يليها ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول

٥ أمونيا مائي. أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆)

0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.34 (t, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 463

ط) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(CDCl₃) 0.56 (m, 4H), 0.88 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.29 (d, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.86 (s, 1H):

١٠ طيف الكتلة: M+ H+ 473.

مثال رقم (١٧):

N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (١- سيكلو بروبييل بييريدين -٤- يل) أوكسى] -

٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ١، تم جعل ٢- أمينو -N- { ٥-

[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { ٥- [(١- سيكلو بروبييل بييريدين

٥- ٤- يل) أوكسى] بنزاميد يتفاعل مع ترائى إيثيل أورثوفورمات. وبالتالي تم الحصول على

المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) -0.01 (m, 2H), 0.12 (m, 2H), 0.27 (m, 2H),
0.40 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 4.28 (m,
1H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (s,
1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 549.

تم تحضير ٢- أمينو -N- { ٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { ٥-

١٠ [(١- سيكلو بروبييل بييريدين -٤- يل) أوكسى] بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالى:

أ) تم إضافة N- بنزيل -N- ميثيل -٤- أوكسو بييريديوم بروميد (٣, ٦٨ جم) فى ماء

(٣, ٦٨ جم) فى ماء (٦ مل) على أجزاء لمدة ٣٠ دقيقة إلى مخلوط تم تقلبيه من N- سيكلو

بروبييل أمين (٠, ٤٠٤ جم) وكربونات بوتاسيوم فى إيثانول (١٥ مل) عند درجة ٧٥°م. تم

تقليب المخلوط عند ٧٥°م لمدة ٤٥ دقيقة. تم تبخير مخلوط التفاعل، وحدث له امتصاص

١٥ داخل ماء (٢٠ مل) وتم استخلاصه إلى كلوريد ميثيلين. تم تجميع المواد العضوية المستخلصة

وتم تركيزها تحت ضغط منخفض وتم سحق الراسب باستخدام إيثر وتم عزل الجزء القابل

للذوبان عن طريق التبخير (١, ١١ جم) ليعطي N- سيكلو بروبييل -٤- بييريدين؛ طيف

:NMR

(CD Cl₃ 0.50 (m, 4H), 1.73 (m, 1H) 2.40 (t, 4H), 2.91 (t, 4H)

ب) تمت إضافة بورو هيدريد الصوديوم (٠,٠٨٥ جم) إلى محلول تم تقليبه من N-سيكلو بروبييل-٤-بيريديون؛ (٠,٣١٢ جم) في إيثانول في جو من الأرجون. تم تقليب مخلوط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تم تبخير مخلوط التفاعل وحدث له امتصاص داخل ماء (٢٠ مل) وتم استخلاصه إلى كلوريد ميثيلين. تم تجميع المواد العضوية المستخلصة وتركيزها تحت ضغط منخفض لتعطي N-سيكلو بروبييل-٤-بيريدينول (٠,٢٩٨ جم)؛ طيف NMR:

(CDCl₃) 0.50 (m, 4H), 1.35 (s, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) 2.34 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H).

ج) باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٥) الذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد يتفاعل مع N-سيكلو بروبييل-٤-بيريدول ليعطي N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٥- (١-سيكلو بروبييل بييريدين-٤-يل) أو كسي-٢- نيترو بنزاميد؛ طيف الكتلة: M+ 479.H.

وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال ١٥ الذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم اختزال N-٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-ميثيل فينيل] -٥- (١-سيكلو بروبييل بييريدين-٤-يل) أو كسي-٢- نيترو بنزاميد؛ طيف الكتلة: M+H⁺449.

مثال رقم (١٨):

N-سيكلو بروبييل-٤-ميثيل-٣- [٦- (١-ميثيل بيروليدين-٣-يل) أوكسى]

-٤- أوكسو كينازولين-٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تم تقليب N-سيكلو بروبييل-٤-ميثيل-٣- [٦- أوكسو-٦- (بيروليدين-٤-

يلوكسى) كينازولين-٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,١٨ جم) وأيودو ميثان (٠,٠٣١ مل) ٥

و كربونات بوتاسيوم (٠,٢٤٦ جم) في DMA (١ مل) لمدة ١٨ ساعة عند درجة حرارة

الغرفة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وتم غسل الطور العضوي بالماء

وتركيزه. تم إذابة الراسب في إيثيل أسيتات (٢ مل) وتم سحقه باستخدام أيزو-هكسان وتم

ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتخفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة ٤٠ م. وبالتالي تم

١٠ الحصول على المركب المذكور في العنوان (٠,٠٧٤ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 2.30

(m, 4H), 2.80 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H),

8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419.

تم تحضير N-سيكلو بروبييل-٤-ميثيل-٣- [٦- أوكسو-٦- (بيروليدين-٤-

يلوكسى) كينازولين-٣- (H٤) -يل] بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

١٥ أ) تمت إضافة هيدريد صوديوم (٠,٦٧ جم بنسبة ٦٠ تشتت % في زيت) على أجزاء (تم

التبريد بواسطة حمام ثلج) إلى محلول من N- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-

ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد (١,٥ جم) و-٣- بيوتيل -٣- هيدروكسى

-١- بيروليدين -١- كربوكسيلات (١,١٨ جم) في DMF (٥ مل). تم تقليب التفاعل

لمدة ٢٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الأرجون. بعد ذلك تم صب مخلوط

التفاعل في ماء (٢٠٠ مل) وضبطه للأس الهيدروجيني ٧ باستخدام N١ من HCl. تم تجميع الراسب عن طريق الترشيح وغسله باستخدام داي إيثيل إثير، وتجفيفه بالهواء تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٤٠ م. وبالتالي تم الحصول على المركب t-بيوتيل-٣-ميثيل-٣-نيترو-٥-[[سيكلو برويل أمينو] كربونيل]-٢-ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل]-٤-نيترو فينو كسي {بيروليدين-١-كربوكسيلات (٢,٢٩ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 450.

ب) تم تقليب t-بيوتيل-٣-[[سيكلو برويل أمينو] كربونيل]-٢-ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل]-٤-نيترو فينو كسي {بيروليدين-١-كربوكسيلات (٢,٢٨ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٢, ٠ جم) في إيثانول (٩٠ مل) في جو من غاز الهيدروجين عند ضغط ١٠ بار. بعد توقف امتصاص الهيدروجين، تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®). تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض ليعطي المادة الخام t-بيوتيل-٣-[[سيكلو برويل أمينو] كربونيل]-٢-ميثيل فينيل {أمينو} كربونيل]-٤-نيترو فينو كسي {بيروليدين-١-كربوكسيلات (١,٩١ جم) حيث تم استخدامها بدون تنقية إضافية؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.03 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 517.

ج) تم إضافة تراى إيثيل اورثو فورمات (٢,٧٥ مل) إلى محلول تم تقليبه من t- بيوتيل -٣-
{-٤- أمينو -٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } أمينو
كربونيل [فينو كسى] بيروليدين -١- كربوكسيلات (١,٩ جم) وحمض أسيتيك ثلجي
(١٣٨,٠ مل) في إيثانول (١٠ مل). تم تسخين المخلوط إلى درجة ٨٠°م وتقليبه لمدة ١٦
ساعة. تم تبخير مخلوط التفاعل وتمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على
عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology
Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) باستخدام ميثانول في البداية وبعد ذلك مخلوط من
ميثانول ومحلول أمونيا مائي بنسبة ٩٩ : ١. تم تجميع أجزاء الناتج وتبخيرها وتم سحق
الراسب باستخدام مخلوط من إيثيل أسيتات وأيزو-هكسان. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة
وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة ٤٠°م. وهكذا تم الحصول على t- بيوتيل -٣-
{-٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٤- أو كسو -٣-, -٤-
داى هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسى [بيروليدين -١- كربوكسيلات (١,٠١ جم)؛

طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.67
(m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.14 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H),
5.18 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 527. ١٥

تم تقليب t- بيوتيل -٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل
-٤- أو كسو -٣-, -٤- داى هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسى [بيروليدين -١-
كربوكسيلات (١,٠٠ جم) في N٤ من HCl في داىوكسان وميثانول (٢ مل) عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ومن ثم تم تركيزه. تمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) وتم غسله باستخدام ميثانول في البداية ومن ثم تمت التصفية المتتالية باستخدام مخلوط من ميثانول ومحلول أمونيا مائبة بنسبة ٩٩:١. تم تجميع أجزاء الناتج وتم تبخيرها. وبالتالي تم الحصول على N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيروليدين -٤- يلو كسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٧٦, ٠ جم) في شكل مادة صلبة ذات لون برتقالي خفيف؛ طيف NMR:

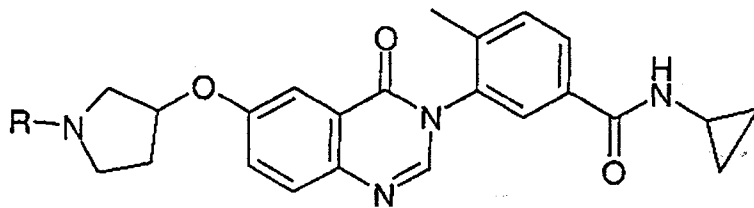
(DMSO_d) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

طيف الكتلة: 405 M+ H⁺.

مثال رقم (١٩)

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ١٨ تم جعل N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيروليدين -٤- يلو كسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد يتفاعل مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات الموضحة في جدول رقم ٨.

جدول رقم (٨)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ١٨	إيثيل
ب	مثال رقم ١٨	سكلو بروبييل
ج	مثال رقم ١٨	أيزو بروبييل

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H);

طيف الكتلة: $M+H^+$ 433.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.00 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 459.

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.01 (d, 6H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (d, 1H);

طيف الكتلة: $M+H^+$ 447.

مثال رقم (٢٠):

N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (S٣)] -بيروليدين -٣-

يلوكسى] كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (د) فى الجزء الخاص بالمثال ١٨ والذى

يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل t- بيوتيل (S٣) -٣- [٣- } -٥- (سيكلو بروبييل

أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل } -٤- أو كسو -٣-، -٤- داي هيدرو كينازولين -٦-

يل) أو كسى بيروليدين -١- كربوكسيلات يتفاعل مع N٤ من HCl فى دايوكسان. وبالتالى

تم الحصول على المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.80

(m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.48 (m, 3H),

7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

١٠ طيف الكتلة: 405 M+ H⁺.

تم تحضير t- بيوتيل (S٣) -٣- [٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل } -٤- أو كسو -٣-، -٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسى بيروليدين -١-

كربوكسيلات المستخدم كمادة بدء كالتالى:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (أ) فى الجزء الخاص بالمثال رقم ١٨

الذى يتعلق بتحضير مادة البدء؛ تم جعل N- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-

ميثيل فينيل } -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد يتفاعل مع t- بيوتيل (S٣) -بيروكسى

-١- بيروليدين -١- كربوكسيلات ليعطي t- بيوتيل (S٣) -٣- [٣- } -٥- (سيكلو

بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] ٤- نيترو فينو كسى {
بيروليدين ١- كربوكسيلا ت؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 5.27 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 425.

٥ وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (ب) فى الجزء الخاص بالمثال ١٨
والذى يتعلق بتحضير مادة البدء، تم اختزال t- بيوتيل (S٣) -٣- -٣} -٥} (سيكلو
بروبيل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] ٤- نيترو فينو كس {
بيروليدين ١- كربوكسيلا ت إلى t- بيوتيل (S٣) -٣- -٤} -٣- أمينو -٣- -٥} -
(سيكلو بروبي ل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] فينو كسى {
بيروليدين ١- كربوكسيلا ت؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 517.

١٠ وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى الفقرة (ج) فى الجزء الخاص بالمثال الذى
يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل t- بيوتيل (S٣) -٣- -٤} -٣- أمينو -٣- -٥} -
(سيكلو بروبي ل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل { أمينو) كربونيل] فينو كسى {
بيروليدين ١- كربوكسيلا ت يتفاعل مع تراى إيثل أورثو فورمات ليعطي t- بيوتيل (S٣)
١٥ -٣- -٣} -٥} (سيكلو بروبي ل أمينو) كربونيل] ٢- ميثيل فينيل { -٤- أو كسو -
٣، ٤- داى هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسى] بيروليدين ١- كربوكسيلا ت؛ طيف

:NMR

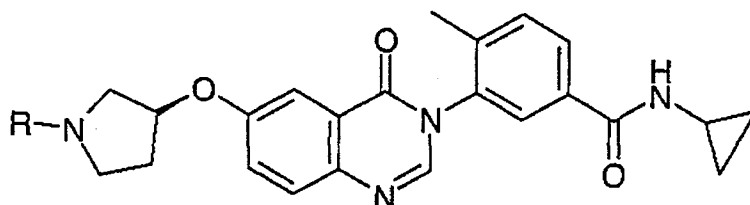
: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.14 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 527.

مثال رقم (٢١)

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ١٨، تم جعل N- سيكلو بروبييل -٤-
 ٥ ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (S٣)- بيروليدين -٣- يلو كسى] كينزلولين -٣- (H٤)
 -يل- بنزاميد يتفاعل مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات الموضحة في جدول رقم
 ٩.

جدول رقم (٩)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ١٨	ميثيل
ب	مثال رقم ١٨	إيثيل
ج	مثال رقم ١٨	سيكلو بروبييل
د	مثال رقم ١٨	أيزو بروبييل

الملاحظات:

١٠ (أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.76 (m, 5H), 5.01 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 433.

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.00 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 459.

د) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.01 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 5H), 4.99 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 447.

مثال رقم (٢٢):

N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (R٣)] -بيروليدين -٣-

يلوكسي] كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاهيد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (د) في الجزء الخاص بالمثال ١٨ والذي
يتعلق بتحضير مواد البدء، تم جعل t- بيوتيل (R٣) -٣- [٣- } -٥- (سيكلو بروبييل
أمينو) كربونيل [٢- ميثيل فينيل] -٤- أو كسو -٣-، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦-
يل) أو كسي بيروليدين -١- كربوكسيلات يتفاعل مع N٤ من HCl في دايوكسان. وبالتالي
تم الحصول على المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.79
(m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H),
7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

١٠ طيف الكتلة: M+ H⁺ 405.

تم تحضير t- بيوتيل (R٣) -٣- [٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢- ميثيل
فينيل] -٤- أو كسو -٣-، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسي بيروليدين -١-
كربوكسيلات المستخدم كمادة بدء كالتالي:

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ١٨
الذي يتعلق بتحضير مادة البدء؛ تم جعل N- [٣- } -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل [٢-
ميثيل فينيل] -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاهيد يتفاعل مع t- بيوتيل (R٣) -هيدروكسي
-١- بيروليدين -١- كربوكسيلات ليعطي t- بيوتيل (R٣) -٣- [٣- } -٥-]

[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل] -٤- نيترو

فينوكسي { بيروليدين -١- كربوكسيلات؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.27 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 423.

٥ وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال ١٨

والذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم اختزال t- بيوتيل (R³) -٣- { -٣- } [(سيكلو

بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل] -٤- نيترو فينوكسي {

بيروليدين -١- كربوكسيلات إلى t- بيوتيل (R³) -٣- { -٤- أمينو -٣- } [(سيكلو

[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل] فينوكسي {

بيروليدين -١- كربوكسيلات؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 517.

١٠ وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ج) في الجزء الخاص بالمثال الذي

يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل t- بيوتيل (R³) -٣- { -٤- أمينو -٣- } [(سيكلو

[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { أمينو } كربونيل] فينوكسي {

بيروليدين -١- كربوكسيلات يتفاعل مع ترائي إيثيل أورثو فورمات ليعطي t- بيوتيل

(R³) -٣- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { -٤- } -٣- ١٥

أوكسو -٣-، -٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أوكسي] بيروليدين -١-

كربوكسيلات؛ طيف NMR:

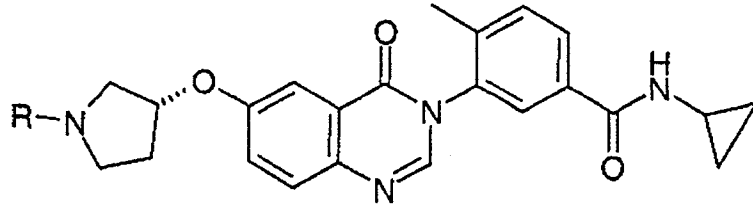
(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.15 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.19 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 527.

مثال رقم (٢٣)

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ٢٢، تم جعل N- سيكلو بروبييل -٤-
ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (R^٣) بيروليدون -٣- يلو كسي] كينازولين -٣- (H٤)
-يل- بنزاميد يتفاعل مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات الموضحة في جدول رقم
١٠.

جدول رقم (١٠)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٢٢	ميثيل
ب	مثال رقم ٢٢	إيثيل
ج	مثال رقم ٢٢	سيكلو بروبييل
د	مثال رقم ٢٢	أيزو بروبييل

الملاحظات:

١٠ أم أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 433.

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.00 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 0.78 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.74 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 459.

د) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.00 (m, 6H), 1.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.32 (m, 3H), 2.81 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 447.

مثال رقم (٢٤):

N-سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢- (داى ميثيل أمينو) إيثوكسى] -٤- أو كسو

كينازولين ٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد

تم تقليب N-سيكلو بروبييل -٣- (٦- هيدروكسى -٤- أو كسو كينازولين ٣- (H٤)

٥ -يل-) -٤- ميثيل بنزاميد (٠,١٥ جم) هيدروكلوريد ٢- داى ميثيل أمينو إيثيل

(٠,٠٨٤ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,٦٢ جم) وأيوديد صوديوم (٠,٠٠٧ جم) فى

أسيتون (٩ مل) عند درجة حرارة ٦٠°م لمدة ١٨ ساعة. تم ترشيح مخلوط التفاعل، وتم

غسل المواد الصلبة باستخدام أسيتون، وتم تركيز نواتج الترشيح. تمت إذابة الراسب فى إيثيل

أسيتات وغسله باستخدام N٢ من محلول NaOH وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنسيوم)

١٠ وتركيظه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات وتمت التنقية

النتابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي المركب

المذكور فى العنوان (٠,١٥٩ جم) فى شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: 407 M+ H⁺

١٥ تم تحضير N-سيكلو بروبييل -٣- (٦- هيدروكسى -٤- أو كسو كينازولين ٣- (H٤)

-يل-) -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالى:

أ) تم تسخين مخلوط تم تقلبيه من حمض ٢-أمينو-٥-ميثوكسي بنزويك (١٠ جم) وترای ميثيل أورثو فرومات (١٣,١ مل) وحمض اسيتيك (٠,٣٤ مل) في تولوين (٢٤٠ مل) مع الإرجاع لمدة ٦ ساعات. تمت إضافة ٣-أمينو-N-سيكلو بروبييل-٤-ميثيل بنزاميد (١٠,٢٣ جم) إلى مخلوط التفاعل واستمر التقليب مع الإرجاع لمدة ١٦ ساعة. تم السماح لمخلوط التفاعل بأن يبرد وبعد ذلك تم تخفيفه باستخدام إيثيل أسيتات. بعد ذلك تم غسل المحلول العضوي باستخدام N١ من محلول HCl وN٢ من محلول NaOH (مرتان) وبرين، وتم تخفيفه (كبريتات مغنسيوم) وتركيزه ليعطي مادة رغوية/صلبة بلون الكريم. أعطت عملية إعادة البلورة من الإيثيل أسيتات N-سيكلو بروبييل-٣-٦-ميثوكسي-٤-أوكسو كينازولين-٣-(H٤)-يل-٤-ميثيل بنزاميد (١١,٣٣ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.62 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)

طيف الكتلة: 350 M+ H⁺

ب) تم إضافة ١ مولار من ترای بروميد بورون في كلوريد ميثيلين (٣ مل) إلى محلول مسن N-سيكلو بروبييل-٣-٦-ميثوكسي-٤-أوكسو كينازولين-٣-(H٤)-يل-٤-ميثيل بنزاميد (٤,٦٢ جم) في كلوريد ميثيلين (٩٠ مل) وتم التقليب لمدة ٢٠ ساعة. تم إخماد التفاعل باستخدام الماء وبعد ذلك تم تخفيفه باستخدام N٢ من محلول NaOH حتى ذابت المادة الصلبة. تم غسل الطبقة المائية باستخدام كلوريد ميثيلين (مرتان) وبعد ذلك تم تحويلها إلى طبقة حمضية بأس هيدروجيني ١ باستخدام N٢ من محلول HCl وتم استخلاصها باستخدام إيثيل أسيتات (٣ مرات). تم تركيز المواد العضوية المستخلصة وتجفيف المادة

الصلبة عن طريق الإزالة الأزيوتروبية للماء باستخدام تولوين لتعطي N- سيكلو بروبييل -
٣- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين -٣ (H٤) -يل) -٤- ميثيل بنزاميد
(٣,٠٦ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.35 (d, 1H),
7.50 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.42 (d, 1H),
10.20 (broad s, 1H):

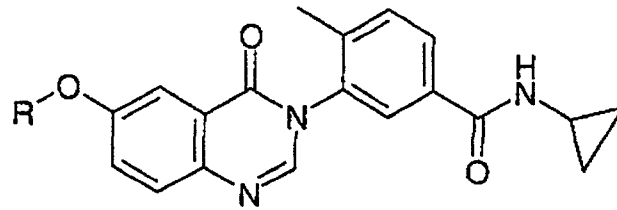
طيف الكتلة: $M+H^+$ 336.

مثال رقم (٢٥)

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ٢٤، تم تحويل N- سيكلو بروبييل -
٣- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين -٣ (H٤) -يل) -٤- ميثيل بنزاميد، إلى
قلوي باستخدام الكاشف الكيميائي المناسب للتحويل إلى قلوي، ليعطي المركبات الموضحة

١٠ في جدول رقم ١١.

جدول رقم (١١)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٢٤	٢- بيروليدين -١- يل إيثوكسي
ب	مثال رقم ٢٤	٢- مورفولين -٤- يل إيثوكسي
ج	مثال رقم ٢٤	٢- بيريدين -١- يل إيثوكسي
د	مثال رقم ٢٤	٣- (داي ميثيل أمينو) بروبو كسي

هـ	—	بيريدين -٢- يل ميثوكسى
و	—	٢- (داى ميثيل أمينو) -٢- أوكسو إيثوكسى
ز	مثال رقم ٢٤	٣- بيريدين -١- يل بروبو كسى
ح	مثال رقم ٢٤	٢- (H١- بيروول -١- يل) إيثوكسى
ط	مثال رقم ٢٤	٣- بيروليدين -١- يل بروبو كسى
ى	مثال رقم ٢٤	٢- (داى ميثيل أمينو) -٢- ميثيل بروبو كسى
ك	مثال رقم ٢٤	٣- (H١- بيروول -١- يل) بروبو كسى
ل	مثال رقم ٢٤	٣- (٤- ميثيل بىرازين -١- يل) بروبو كسى
م	مثال رقم ٢٤	(S/R) - (١- ميثيل بيريدين -٣- يل) ميثوكسى
ن	مثال رقم ٢٤	٢- (H١- إيميدازول -١- يل) إيثوكسى
س	مثال رقم ٢٤	٢- (٢- أوكسو إيميدازوليدين -١- يل) إيثوكسى
ع	مثال رقم ٢٤	(S/R) - (١- ميثيل بيريدين -٢- يل) ميثوكسى
ف	مثال رقم ٢٤	(١- ميثيل -H١- إيميدازول -٢- يل) ميثوكسى
ص	مثال رقم ٢٤	٢- (إيثيل ثيو) إيثوكسى
ق	مثال رقم ٢٤	٢- t- بيوتيل أمينو) إيثوكسى
ر	مثال رقم ٢٤	(S/R) - (٣- (داى ميثيل أمينو) -٢- ميثيل بروبو كسى
ش	—	(٤- ميثيل مورفولين -٢- يل) ميثوكسى

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 3H), 4.20 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 433

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.23 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 449

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 447

د) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 421 ١٠

هـ) تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ٥% ميثانول / كلوريد ميثيلين ثم تلى ذلك السحق باستخدام ميثانول. أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 427.

و) تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول / إيثيل أسيتات أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 421.

١٠ ز) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.86 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 461.

ح) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69

(m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 6.07 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 429.

ط) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70

(m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 477. °

س) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 435.

ك) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(CDCl₃) 0.59 (m, 2H), 0.84 (m,

2H), 1.66 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 443.

ل) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 498. ١٠

م) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 447.

ن) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 520.

س) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 443.

ع) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 447.

ف) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 430.

ص) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 847.

ق) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 435.

ر) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.82 (m, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.48 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 435.

ش) تم عمل معلق من N- سيكلو بروبييل -٣- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينلزولين
٣- (H٤- يل) ميثيل بنزاميد (١,٠١ جم) و-t بيوتيل ٢- } [(ميثيل سلفونيل أوكسي)
ميثيل} مورفولين -٤- كربوكسيلات (١,١٥ و K₂ CO₃ في DMA (١٠ مل) وتم تسخينه
إلى درجة ١١٠ م لمدة ١٨ ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم إضافة الماء (١٠٠
مل) وتم استخلاصه باستخدام إيثيل أسيتات (٢ مرة × ١٠٠ مل). تم غسل الطبقات
العضوية المتجمعة باستخدام محلول NaHCO₃ مشبع (٢ مرة × ١٠٠ مل) وبرين (١٠٠ مل)
وتم تجفيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف
على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام أيزو هكسان/ إيثيل أسيتات (١:٤) إلى
إيثيل أسيتات لتعطي t- بيوتيل ٢- } [(٣- -٥) (سيكو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢-
١٠ ميثيل فينيل} -٤- أوكسو -٣-، -٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أوكسي] ميثيل}
مورفولين -٤- كربوكسيلات (١,٠٥ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO-d₆) 0.62 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.13 (s,
3H), 2.83 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 7.52 (m,
2H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 435.

١٥ تمت إضافة ٣٨% من فورمالدهيد (٠,٧٥ مل) إلى محلول تم تقليبه من t- بيوتيل ٢-
} [(٣- -٥) (سيكو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٤- أوكسو -٣-، -٤-
داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أوكسي] ميثيل} مورفولين -٤- كربوكسيلات (٠,٥٣
جم) في حمض الفورميك (١٠ مل) وتم تسخينه إلى درجة ٩٠ م لمدة ١٨ ساعة. عقب
التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ماء (٢٠ مل) وتم صب المحلول في عمود تبادل

أبيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK). تم غسل العمود بالماء (٢ × ٥٠ مل) وميثانول (٢ × ٥٠ مل) وتم تخفيف الناتج باستخدام N٢ أمونيا في ميثانول. تم تبخير الأجزاء التي تحتوي على المنتج تحت ضغط منخفض. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية المتتالية باستخدام ١٠% ميثانول / إيثيل أسيتات إلى ٢% N٧ أمونيا / MeOH / ١٠% ميثانول / إيثيل أسيتات لتعطي المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

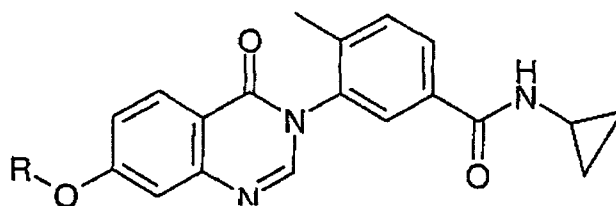
(DMSO_d₆) 0.64 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 449.

مثال رقم (٢٦)

١٠ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ٢٤، تم تحويل N- سيكلو بروبييل - ٣ - (٧- هيدروكسي - ٤- أوكسو كينازولين - ٣ (H٤) -يل) - ٤- ميثيل بنزاميد، إلى قلوبى باستخدام الكاشف الكيميائي المناسب للتحويل إلى قلوبى، ليعطي المركبات الموضحة في جدول رقم ١٢.

جدول رقم (١٢)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٢٤	٢- مورفولين -٤- يل إيثوكسي
ب	مثال رقم ٢٤	٣ - (داى ميثيل أمينو) بروكسد

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف الكتلة: $M+H^+$ 429.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف الكتلة: $M+H^+$ 421.

مثال رقم (٢٧):

N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٢- هيدروكسي -٢- ميثيل -٣- بيروليدين -١-

يل) بروبوكسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (١، ٠ جم) واتبعتها بيروليدين (١٥، ٠ جم) إلى محلول المادة

الخام ٣- [٣- {٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٤- أوكسو

٣-، ٤- داى هيدرو كينازولين -٦- يل) أوكسي] -٢- هيدروكسي -٢- ميثيل بروبييل

-٤- ميثيل بنزين سلفونات (٢، ٠ جم) في DMF لا مائي (١٠ مل)، وتم تقليب المخلوط

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تم تركيز المخلوط وتنقيته باستخدام كروماتوجراف

سائل تحضيرى عالي الأداء ليعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صمغية (٥٠

مجم) طيف NMR:

(CDCl₃) 0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.40 (s, 3H),

1.80 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.75 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m,

3H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 477.

تم تحضير ٣- [٣-] -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٤-
أو كسو -٣، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسى] -٢- هيدرو كسى -٢-
ميثيل بروبييل -٤- ميثيل بنزين سلفونات المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تمت إضافة هيدريد صوديوم (٦٠% تشتت في زيت، ٦,٧ جم) إلى محلول من كحول ميثيل
أليل (٣,٦ مل) في DMA لا مائي (٢٠٠ مل)، وتم تقليب المحلول لمدة ساعة واحدة. تمت

إضافة N- [٣-] -٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- فلورو -٢-
نيترو بنزاميد (١٠ جم) وتم تقليب المخروط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تم

صب المخروط في N١ من حمض الستريك (٣٠٠ مل) وتم ترشيح المادة الصلبة المترسبة تحت
ضغط منخفض وتم تخفيفها في الفرن المفرغ من الهواء لتعطي N- [٣-] -٥- [(سيكلو بروبييل

أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- [(٢- ميثيل بروب -٢- إن -١- يل)
أو كسى] -٢- نيترو بنزاميد في شكل مادة صلبة برتقالية اللون (٨,٧٣ جم)؛ طيف

NMR:

(DMSO-d₆) 0.6 (m, 2H), 0.7 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.3 (s, 1H), 2.9 (m, 1H), 4.7 (s, 2H), 5.1 (s,
1H), 5.2 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (m, 1H), 10.1 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H+ 408.

تمت إضافة محلول مشبع من أسيتات نحاس في ماء (٨٠ مل) إلى محلول من N- [٣-] -٥-
[(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٥- [(٢- ميثيل بروب -٢- إن -

١- يل) أو كسى] -٢- نيترو بنزاميد (٨,٧٣ جم) في ميثانول (٢٥٠ مل). تمت إضافة
بورو هيدريد الصوديوم (٤,٣ جم) على أجزاء وتم تقليب المخروط لمدة ساعة أخرى عند

درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة إيثيل أسيتات (٣٠٠ مل) وتم غسل المخروط باستخدام

كربونات هيدروجين صوديوم مائة (٢٠٠ مل). تم استخلاص المواد المائية المركبة المستخلصة باستخدام إيثيل أسيتات (٢ × ٢٠٠ مل)، وتم غسل الأطوار العضوية الناتجة باستخدام البرين (١٠٠ مل) وتجنيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها لتعطي المادة الخام ٢- أمينو -N- {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٥-} [(٢- ميثيل برووب -٢- إن -١- يل) أو كسي] بنزاميد (٣,٦ جم) في شكل زيت حيث تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية.

٥
١٠
١٥
تم تسخين محلول من ٢- أمينو -N- {٥-} [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل {٥-} [(٢- ميثيل برووب -٢- إن -١- يل) أو كسي] بنزاميد (٣,٦ جم) وترأى إيثيل أورثو فورمات (٤,٦ مل) وحمض أسيتيك (٠,٦ مل) في إيثانول (٥٠ مل) مع الإرجاع لمدة ١٨ ساعة. تم تبريد التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتركيزه. تم تقسيم الراسب بين محلول كربونات صوديوم مائي (٥٠ مل) وإيثيل أسيتات (٢٠٠ مل). تم غسل المواد العضوية المستخلصة باستخدام برين (١٠٠ مل) وتجنيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها لتعطي المادة الخام -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] [(٢- ميثيل برووب -٢- إن -١- يل) أو كسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد في شكل زيت (٢,٥ جم) حيث تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية.

تمت إضافة أكسيد -N- ميثيل مورفولين -N- (٢,١ جم) ثم تلاه إضافة محلول من تروكسيد أو سميوم في ٢- ميثيل -٢- بروبانول (٥,٢% محلول، ١,٢ مل) إلى محلول من -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] [(٢- ميثيل برووب -٢- إن -١- يل) أو كسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (١,٧٦ جم) في أسيتون/ ماء

(٤ : ١ ، ٤٠ مل). بعد ١٨ ساعة تمت إضافة باى سلفيت صوديوم (١ ، ٠ جم) وتم تقليب
المخلوط لمدة ساعة أخرى. تم صب المخلوط الخام في ماء (٢٠ مل) وتم استخلاصه في إيثيل
أسيتات (٣٠٠ مل). تم غسل الأجزاء العضوية المركبة بالبرين (١٠٠ مل) وتم تخفيفها
(كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها. تمت التنقية باستخدام كروماتوجراف سائل تحضيرى عالي
الأداء حيث نتج عنها N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٢، ٣- داى هيدركسى -٢- ميثيل
بروبوكسى) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠ ، ٥ جم)؛

طيف NMR:

(CDCl₃) 0.45 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.32 (s, 3H),
1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 6.70 (d,
1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (t, 1H);

طيف الكتلة: M+ H+ 424. ثم تمت التصفية التابعة فنتج عنها N- سيكلو بروبييل -٣-

[٦- أيزو بيوتوكسى -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد في ١٠

شكل زيت صافي (٧٠ مجم)؛ طيف NMR:

(CDCl₃)
0.50 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.90 (m,
1H), 3.90 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.90
(s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 392.

وإلى محلول من N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٢، ٣- داى هيدركسى -٢- ميثيل

بروبوكسى) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠ ، ٢ جم) ١٥

في بيريدين (١٠ مل) تمت إضافة P- تولوين سلفونيل كلوريد (٠ ، ١٨ جم) ثم أتبعه إضافة

٤- داى ميثيل أمينو بيريدين (محفز) وتم تسخين المخلوط عند درجة ٦٠ سم لمدة ١٨ ساعة.

تم تركيز مخلوط التفاعل تحت ضغط منخفض وتمت إذابته في إيثيل أسيتات. تم غسل الأطوار العضوية باستخدام N١ من حمض الستريك وبرين وتم تخفيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها لتعطي المادة الخام ٣- [٣-] -٥ [سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { -٤- أو كسو -٣، ٤- داي هيدرو كينازولين -٦- يل) أو كسي -٢- هيدروكسي -٢- ميثيل بروبييل -٤- ميثيل بنزين سلفونات (٠,٢١ جم) والتي تم استخدامها بدون أية تنقية إضافية.

مثال رقم (٢٨):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٢- ١، ٤- أو كسازبان -٤- يل)

إيثوكسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزاميد

١٠ تم تقليب ٣- [٦- (٢- كلورو إيثوكسي) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,١٥ جم) وأيوديد بوتاسيوم (٠,١٣ جم) و ١، ٤- أو كسازبان هيدروكلوريد (٠,٣٢ جم) و N، -N- داي أيزو بروبييل إيثيل أمين (٠,٨ مل) في DMA (٣ مل) وتم التسخين تحت ظروف إشعاع ميكرويف (Personal Chemistry Emrys Optimizer with 300W Magnetron) عند درجة ١٤٠ م لمدة ساعة واحدة. تم تخفيف مخلوط
١٥ التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله بالماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,١١ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR؛

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H),
1.80 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (t, 2H),
4.20 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H),
8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 463.

تم تحضير ٣- [٦- (٢- كلورو إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -
N- سيكلو برويل -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

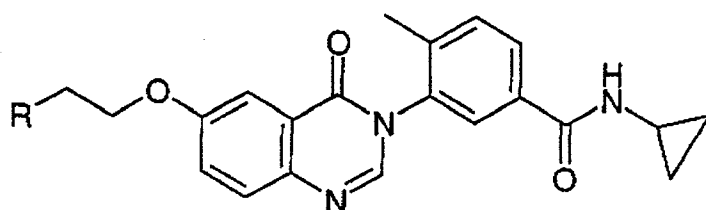
٥ تم تقليب N- سيكلو برويل -٤- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل) -
٤- ميثيل بنزاميد (٠,٦٢١ جم) و ١- برومو -٢- كلورو إيثان (٠,٧٧٢ مل) و
كربونات بوتاسيوم (٢,٥٦ جم) في DMF عند درجة ٥٠ م لمدة ٢٤ ساعة. تم تخفيف
مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله بالماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتخفيفه
(كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود
١٠ سيليكات والتصفية التابعية باستخدام من ٧٠ إلى ٨٠% إيثيل أسيتات/ هكسان ليعطي ٣-
[٦- (٢- كلورو إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو
برويل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٤٦ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.35 (m,
1H), 3.98 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s,
1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.44 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 398.

مثال رقم (٢٩)

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال ٢٨، تم جعل ٣- [٦- (٢- كلورو إيثوكسى) -٤- أوكسو كويانزولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد يتفاعل مع الأمين المناسب، ليعطي المركبات الموضحة فى جدول رقم ١٣.

جدول رقم (١٣)

ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٢٨	٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل
ب	مثال رقم ٢٨	٤، ٤- داي فلورو بيريدين -١- يل
ج	مثال رقم ٢٨	(R٣) -٣- فلورو بيروليدين -١- يل
هـ	مثال رقم ٢٨	ميثيل (بيريدين -٢- يل ميثيل) أمينو
و	مثال رقم ٢٨	(٢- ميثوكسى إيثيل) ميثيل أمينو
ز	مثال رقم ٢٨	أزتيدين -١- يل
ح	مثال رقم ٢٨	٢- ثيو مورفولين -٤- يل إيثوكسى
ط	مثال رقم ٢٨	٢- (٤- هيدروكسى بيريدين -١- يل) إيثوكسى
ك	مثال رقم ٢٨	٢- [(سيكلو بيوتيل ميثيل) (ميثيل) أمينو] إيثوكسى
ل	مثال رقم ٢٨	٢- {ميثيل [٢- (ميثيل سلفونيل) إيثيل] أمينو} إيثوكسى
م	مثال رقم ٢٨	٢- {ميثيل [(١- ميثيل -H١- بيرازول -٤- يل) ميثيل] أمينو إيثوكسى
ن	مثال رقم ٢٨	٢- [(S٢) -٢- (هيدروكسى ميثيل) بيروليدين -١- يل] إيثوكسى
س	مثال رقم ٢٨	٢- [(S٢) -٢- ميثوكسى ميثيل) بيروليدين -١- يل] إيثوكسى
ع	مثال رقم ٢٨	٢- [أيزو بروبييل (ميثيل) أمينو] إيثوكسى

ف	مثال رقم ٢٨	٢- [أيزو بروبيل (٢-ميثوكسي إيثيل) أمينو] إيثوكسي
ص	مثال رقم ٢٨	٢-٢- بيوتوكسي إيثيل (ميثيل) أمينو إيثوكسي

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69

(m, 2H), 0.93 (d, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 8H), 2.56 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 490.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69

(m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 3H), 4.24 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H):

طيف الكتلة: $M+H^+$ 48.3.

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70

(m, 2H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.41-2.55 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 5.11-5.29 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 451.

د) أعطى المنتج البيانات الآتية، طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.60 (m, 2H), 0.14

(m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 484.

(هـ) ملح الهيدكلوريد من المنتج أعطى البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 4.55 (broad t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 451.

و) تم تقليب ٣- [٦- (٢- كلورو إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل]

-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٢ جم) وأزيدين (٠,١ مل) وكربونات بوتاسيوم (٠,٧ جم) في DMA (٣ مل) وتم تسخين المخلوط تحت ظروف من إشعاع

ميكرويف (Personal Chemistry Emrys Optimizer With 300W magnetron). عند درجة

حرارة ١٢٠ م لمدة ٣٠ دقيقة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله ١٠

بالماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية

باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠%

ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي ٣- {٦- (٢- أزيدين -١- يل

إيثوكسي)-٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل

بنزاميد (٠,١٣٨ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR: ١٥

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H),

1.99 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (t, 4H), 4.03 (t, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419

ز) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 465

ح) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 463 °

ط) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.93 - 1.60 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 461

ى) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 499

ك) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H⁺ 487 ١٠

ل) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.09 - 1.69 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.46 (s, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 463

(م) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.63 (m, 5H), 3.83 (m, 3H), 4.53 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 477

(ن) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 435

(س) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.91 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 479 ١٠

(ع) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 2.57 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 493

مثال رقم (٣٠):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (٣- ثيو مورفولين -٤- يل

بروبوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تم تقليب ٣- [٦- (٢- كلورو بروبو كسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٢٣ جم)، و٣- ثيو مورفولين (٠,٣٧ جم)

وأبوديد بوتاسيوم (٠,٢ جم) في DMA (٣ مل) وتم تسخين الخليط تحت ظروف إشعاع

ميكرويف (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited.)

١٠ لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة ١٢٠ م. تم ترشيح مخلوط

التفاعل، وغسله باستخدام إيثيل أسيتات وتم تركيز ناتج الترشيح. تمت التنقية باستخدام

عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التتابعية باستخدام صفر % إلى ٣٠ %

EtOAc/ Me OH بالتدرج ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,١٩ جم) في شكل مادة

صلبة بيضاء، طيف الكتلة: M+ H⁺ 479.

١٥ تم تحضير ٣- [٦- (٢- كلورو بروبو كسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤)

-يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٥ جم) و١- برومو -٣- كلورو بروبان (٧,٤ مل)

وكربونات بوتاسيوم (٦, ٢٠ جم) في DMF (١٧٥ مل) عند درجة ٥٠ م لمدة ٢٤ ساعة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام الماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية المتابعة باستخدام ٧٠ إلى ٨٠% إيثيل أسيتات/ هكسان يعطي ٣- [٦-٢- (كلورو بروبو كسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبيل -٤- ميثيل بنزاميد (٣, ٢٨ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف

NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.23 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

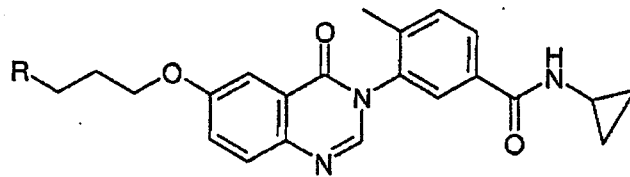
طيف الكتلة: M+ H⁺ 412

مثال رقم (٣١):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٣٠، تم جعل ٣- [٦-٢- (كلورو بروبو كسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبيل -٤- ميثيل بنزاميد يتفاعل مع الأمين المناسب ليعطي المركبات التي تم وصفها في الجدول رقم

١٤.

جدول رقم (١٤)



ملاحظة	الطريقة	R
--------	---------	---

أ	مثال رقم ٣٠	٣- (R٣) - هيدروكسي بيروليدين - ١
ب	مثال رقم ٣٠	٤- هيدروكسي بيريدين - ١ - يل
ج	مثال رقم ٣٠	(٢- ميثوكسي إيثوكسي) ميثيل أمينو
د	مثال رقم ٣٠	(٣- فيوريل ميثيل) (ميثيل) امينو
هـ	مثال رقم ٣٠	(سيكلو بيوتيل ميثيل) (ميثيل) أمينو

الملاحظات:

أ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.50 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 1.40 (t, 1H), 2.00 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (s, 5H), 4.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 463.

ب) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H+ 477.

ج) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H+ 465.

د) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.50 (s, 1), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 487.

هـ) أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف الكتلة: M+ H+ 475.

مثال رقم (٣٢):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٢- (ميثيل سلفونيل) امينو]

إيثوكسي} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

٥ تم تقليب ٣- [٦- (٢- أمينو إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,١ جم)، وكلوريد ميثان سلفونيل (٠,٠٢٧ مل) وترأى إيثيل أمين (٠,٠٧٤ مل) في كلوريد ميثيلين (٢ مل) في جو من الأرجون لمدة ٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام الماء (٢ مرة) والبرين وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,١٠٦ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛

طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 457.

١٥ تم تحضير ٣- [٦- (٢- أمينو إيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٣- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل) -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٦٢١ جم) و٢- (٢- بيوتوكسي كربونيل أمينو) إيثيل بروميد (٠,٥ جم) وكربونات بوتاسيوم (٢,٠٦ جم) وأيوديد بوتاسيوم (٠,٠٢٥ جم) في

DMF (١٠ مل) عند درجة ٦٠ م لمدة ١٦ ساعة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله بالماء (٥ مرات) والبرين (٢ مرة) وتخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تم إذابة المادة الصلبة الناتجة في محلول من HCl N٤ في دايوكسان (٤ مل) وميثانول (٣ مل) وتم تقليب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. تم تجميع الراسب عن طريق الترشيح وغسله باستخدام إيثيل أسيتات. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) وتم غسله باستخدام ميثانول في البداية وبعد ذلك تمت عملية التصفية التابعة باستخدام مخلوط من ميثانول ومحلول أمونيا مائي بنسبة ٩٩: ١ ليعطي ٣- [٦- (٢- أمينو أيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٣٤٣ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف

:NMR

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.81 (broad s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 379.

مثال رقم (٣٣):

٣- [٦- (٢- أسيتيل امينو) إيثوكسي] -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -N- ١٥

سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد

تم تقليب ٣- [٦- (٢- أمينو أيثوكسي) -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,١ جم) وكلوريد أسيتيل (٠,٠٢٥ مل) وتراى

إيثيل أمين (٠,٠٧٤ مل) في كلوريد ميثيلين (٢ مل) في جو من الأرجون لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله بالماء (٢ مرة) والبرين وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية المتابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,٠٦٧ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: $M+H^+$ 421.

مثال رقم (٣٤):

٣- [٦- ٢- (داى ميثيل أمينو) إيثوكسى] -٤- أوكسو كينازولين -٣ (H٤) -

١٠ يل] -٤- ميثيل -N- (١- ميثيل سيكلو برويل) بنزاميد

تم تقليب ٣- (٦- هيدروكسى -٤- أوكسو كينازولين -٣ (H٤) -يل -٤- ميثيل -

-N (١- ميثيل سيكلو برويل) بنزاميد (٠,٢٠٠ جم) وهيدروكلوريد ٢- داى ميثيل

أمينو إيثيل كلوريد (٠,١٠٧ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,٧٩ جم) وأيوديد صوديوم

(٠,٠١ جم) في أسيتون (٥ مل) عند درجة ٦٠ م لمدة ١٨ ساعة. تم ترشيح مخلوط

١٥ التفاعل، وغسل المواد الصلبة باستخدام أسيتون، وتم تركيز ناتج الترشيح. تم إذابة الراسب

في إيثيل أسيتات وغسله باستخدام N١ محلول NaOH والبرين وتم تجفيفه (كبريتات

مغنيسيوم) وتركيزه تحت ضغط منخفض. تم سحق الراسب باستخدام مخلوط من إيثيل

أسيتات وإيثر تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة ٤٠ م.

وبالتالي تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١١٢, ٠ جم) في شكل مادة صلبة

بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.59 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 421.

٥ تم تحضير ٣- (٦- هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل -٤- ميثيل -N (١- ميثيل سيكلو برويل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

(أ) تم تسخين مخلوط تم تقلبيه من حمض ٢- أمينو -٥- ميثوكسي بنزويك (٤ جم) وترى ميثيل أورثو فورمات (٣,٩٣ مل) وحمض أسيتيك (١,٣٧, ٠ مل) في تولوين (١٠٠ مل) مع الإرجاع لمدة ٢ ساعة. وتمت إضافة ٣- أمينو -٤- ميثيل -N (١- ميثيل سيكلو برويل) بنزاميد (٤,٣٩ جم) إلى مخلوط التفاعل وتم التقليل باستمرار في تولوين إرجاع لمدة ١٦ ساعة. تم ترك مخلوط التفاعل ليبرد وبعد ذلك تم تخفيفه باستخدام إيثيل أسيتات. بعد ذلك تم غسل المحلول العضوي باستخدام N١ من محلول HCl و N٢ من محلول NaOH (٢ مرة) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه ليعطي مادة صلبة في لون الكريم. تم إذابة هذه المادة الصلبة في إيثيل أسيتات وتم إزالة المادة غير القابلة للذوبان عن طريق الترشيح. ١٥ تمت إضافة أيزو- هكسان إلى ناتج الترشيح وتم تركيزه ليعطي ٣- (٦- ميثوكسي -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل -٤- ميثيل -N (١- ميثيل سيكلو برويل) بنزاميد (٤,٣ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.59 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 486.

تم تحضير ٣-أمينو-٤-ميثيل-N- (١-ميثيل سيكلو بروبييل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

٥ تمت إضافة كلوريد أوكساليل (٨,٧ مل) في DMF (نقطة واحدة) إلى محلول تم تقلبيه من حمض ٤-ميثيل-٣-نيترو بنزويك (٩,٠٦ جم) في كلوريد ميثيلين (٥٠ مل) عند درجة صفر م، وتم قلب التفاعل لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز مخلوط التفاعل وتم إعادة استخدام الراسب في عمل معلق في كلوريد ميثيلين (٢٠٠ مل) مبرد إلى درجة صفر م وتمت إضافة N، N- داى أيزو بروبييل إيثيل أمين (١٩,٢ مل) وهيدروكلوريد (١-ميثيل سيكلو بروبييل) أمين (٥,٥٩ جم). تم قلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تم تركيز التفاعل وتم إعادة استخدام الراسب في عمل معلق في إيثيل أسيتات (٢٠٠ مل). تم غسل الطبقة العضوية باستخدام HCl N₂ (٢ × ٣٠٠ مل) ومحلول Na HCO₃ مائي مشبع (٢ × ٢٠٠ مل) وبرين (٢٠٠ مل) وتجنيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه ليعطي ٤-ميثيل-N- (١-ميثيل سيكلو بروبييل) ٣-نيترو بنزاميد في شكل زيت أصفر اللون (١٠,٧٢ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.68 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 7.55 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.87 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 235.

تمت إثارة معلّق من ٤-ميثيل-N- (١-ميثيل سيكلو بروبييل) ٣-نيترو بنزاميد (١٠,٧٢ جم) و ١٠% باللاذيوم على كربون (٣٠٠ مجم) في إيثانول (٢٠٠ مل) في جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة. تم ترشيح مخلوط التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تبخير ناتج الترشيح إلى درجة الجفاف وسحقه باستخدام أيزو هكسان ليعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة (٨,٣٢ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.64 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)

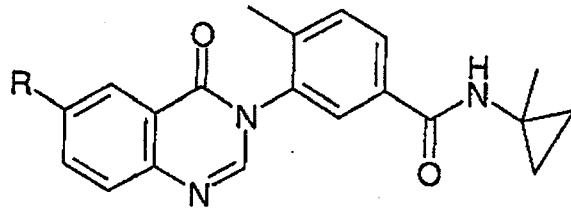
طيف الكتلة: M+ H+ 205

تمت إضافة ١ مولار من ترائي بروميد البورون في كلوريد ميثيلين (٥٠ مل) إلى محلول تم تقلبيه من ٣- (٦-ميثوكسي -٤- أوكسو -كينازولين ٣- (H٤) -يل) -٤-ميثيل -N (١-ميثيل سيكلو بروبييل بنزاميد (٣,٨ جم) في كلوريد ميثيلين (٥٠ مل) وتم التقليل لمدة ٢٠ ساعة. تم إخماد التفاعل باستخدام ماء وتخفيفه باستخدام N٢ من محلول NaOH حتى ذابت المادة الصلبة. تم غسل الطبقة المائية باستخدام كلوريد ميثيلين (٢ مرة) وتم تحويلها لتصبح حمضية إلى أس هيدروجيني ١ باستخدام HCl N٢ واستخلاصها باستخدام إيثيل أسيتات (٣ مرات). تم تركيز الطبقات العضوية المركبة التي تم استخلاصها وتم سحقها الراسب باستخدام مخلوط من إيثيل أسيتات وإيثر وتم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتخفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠ م. وبالتالي تم الحصول على ٣- (٦-هيدروكسي -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل) -٤-ميثيل-N- (١-ميثيل سيكلو بروبييل) بنزاميد (٠,٦٦٤ جم)؛ طيف الكتلة: M+ H+ 350

مثال رقم (٣٥):

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال ٣٤ تم جعل ٣- (٦- هيدروكسي -
٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل) -٤- ميثيل -N- (١- ميثيل سيكلو بروبييل)
بنزاميد يتفاعل مع هاليد الألكيل المناسب ليعطي المركبات التي تم وصفها في الجدول ١٥.

جدول رقم (١٥)



ملاحظة	الطريقة	R
أ	مثال رقم ٣٤	٢- بيريدين -١- يل إيثوكسي

الملاحظات:

أعطى المنتج البيانات الآتية؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H),
0.72 (m, 2H), 1.35 (m, 5H), 1.49 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.69 (m,
2H), 4.21 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d,
1H), 8.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 461.

مثال رقم (٣٦):

N- سيكلو بروبييل -٣- [٨- (٢- داي ميثيل أمينو) إيثوكسي] -٤- أوكسو

كينازولين ٣- (H٤) -يل) -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في مثال ٢٥، تم جعل N- سيكلو بروبييل -٣-
[٨- هيدروكسي -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد
يتفاعل مع هيدروكلوريد ٢- داي ميثيل أمينو إيثيل هيدروكلوريد. وبالتالي تم الحصول على
المركب المذكور في العنوان؛ طيف الكتلة: M+ H+ 407.

٥ تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٣- [٨- هيدروكسي -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤)
-يل-] -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

أ) باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (أ) في الجزء الخاص بالمثال رقم ٢٤
والذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل حمض ٢- أمينو -٣- ميثوكسي بنزويك
يتفاعل مع ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد يعطي ٣- (٨- ميثوكسي
١٠ -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.49 (m, 3H),
7.74 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)
طيف الكتلة: M+ H+ 350.

ب) وباستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في الفقرة (ب) في الجزء الخاص بالمثال رقم
٢٤ والذي يتعلق بتحضير مادة البدء، تم جعل N- سيكلو بروبييل -٣- (٨- ميثوكسي -
١٥ -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد يتفاعل مع ١ مولار من
محلول ترائي بروميد البورون في كلوريد ميثيلين يعطي N- سيكلو بروبييل -٣- [٨-
هيدروكسي -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد؛ طيف الكتلة: M+

مثال رقم (٣٧):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] { (S٢) -١- ميثيل بيروليدين -٢- يل -

ميثوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل) بنزاميد

- ٥ تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] أوكسو -٦- (S٢) -بيروليدين -
٢- يل ميثوكسى] كينازولين -٣- (H٤) -يل) بنزاميد (١٥, ٠ جم) و ٣٨% فورمالدهيد
مائي (٢٨٤, ٠ مل) حمض فورميك (٣ مل) عند درجة ٩٠°م لمدة ١٦ ساعة ومن ثم تم
تركيزه. تم تقسيم الراسب بين إيثيل أسيتات ومحلول NaHCO₃ مائي مشبع. تم غسل الطبقة
العضوية باستخدام البرين وتجنيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها. تمت التنقية باستخدام
عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية المتابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل
أسيتات تلاها ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي المركب
١٠ المذكور في العنوان (١٢, ٠ جم) في شكل مادة صلبة رغوية بيضاء؛ طيف MMR:

(DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.99 (m, 1H),
2.14 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.99 (m,
1H), 4.09 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s,
1H), 8.42 (d, 1H):

طيف الكتلة: M+ H⁺ 433.

- ١٥ تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] أوكسو -٦- (S٢) -بيروليدين -
٢- يل ميثوكسى] كينازولين -٣- (H٤) -يل) بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:
تمت إضافة هيدريد صوديوم (١,٣٤ جم) (بنسبة تشتت ٦٠% في زيت) على أجزاء (تم)
التبريد في حمام ثلج) إلى محلول من N- { -٥- (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل
فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد (٣,٠ جم) و (S) - (-) -١- (-t) بيوتوكسى

كربونيل) -٢- بيروليدين ميثانول (٢,٥٤ جم) في DMF (٤٥ مل). تم تقليب التفاعل مدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الأرجون. بعد ذلك تم صب مخلوط التفاعل في محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع (٢٠٠ مل) وتم تجميع الراسب الناتج عن طريق الترشيح وتمت إذابته في ميثانول (١٠ مل) وتمت إضافة HCl N٤ في دايوكسان (٥ مل). تم تقليب مخلوط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة، وتركيزه وأعيد ترسيبه من الميثانول/ ٥ إيثيل أسيتات ليعطي ملح هيدروكلوريد -N- } -٥- [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { -٢- نيترو -٥- [(S٢) -بيروليدين -٢- يل ميثوكسي] بنزاميد (٢,٢٥ جم) في شكل مادة صلبة صفراء اللون حيث تم استخدامها بدون أية تنقية إضافية؛ طيف الكتلة 439 M+ H⁺.

١٠ تم تقليب ملح هيدروكلوريد -N- } -٥- [(سيكلو بروبيل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل { -٢- نيترو -٥- [(S٢) -بيروليدين -٢- يل ميثوكسي] بنزاميد (٢,٠٥ جم) و ١٠% باللاذيوم على كربون (٠,٢ جم) في إيثانول (٤٠ مل) وميثانول (٢٠ مل) في جو من غاز الهيدروجين لمدة ١٩ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تركيز ناتج الترشيح. تم إذابة الراسب في ١٥ إيثانول (٤٠ مل) وتم تقلبيه مع تراي إيثيل أورثو فورمات (٢,١٦ مل) وحمض أسيتيك ثلجي (٠,١٢٤ مل) عند درجة ٨٠°م لمدة ٣ ساعات ومن ثم تم تركيزه. تم تخفيف الراسب باستخدام إيثيل أسيتات وتم غسله باستخدام محلول Na HCO₃ مائي مشبع وبرين وتجنيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعة باستخدام ٢٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات تلاها ٢٠% ميثانول/ ٢٠ إيثيل أسيتات + ١٠% من محلول أمونيا مائي ليعطي -N- سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣-

٤- أوكسو -٦- [(S٢) -بيروليدين -٢- يل ميثوكسى] كينازولين -٣- (H٤) -يل]

بنزاميد (٠,٨٣٧ جم) فى شكل مادة رغوية صلبة فى لون الكريم؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419.

مثال رقم (٣٨):

N- سيكلو برويل -٣- -٦- [(S٢) -١- جليكولويل -بيروليدين -٢- يل]

ميثوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

١٠ تم تقليب N- سيكلو برويل -٤- ميثيل -٣- -٤- أوكسو -٦- [(S٢) -بيروليدين -

٢- يل ميثوكسى] كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٢٠ جم) وترأى إيثيل أمين

(٠,١٣٣ مل) وكوريد أسيتوكسى أسيتيل (٠,٠٧٧ مل) فى كلوريد ميثيلين (٢ مل) عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة محلول من NaOH N٢ (٢ مل) وميثانول (٢

مل) إلى مخلوط التفاعل واستمر التقليب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. تم

تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام كلوريد ميثيلين وغسله بالبرين وتخفيفه (كبريتات

مغنيسيوم) وتركيزه. تم التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات التصفية

١٥ التابعة باستخدام ٥% ميثانول/ إيثيل أسيتات ليعطى المركب المذكور فى العنوان (٠,١١٣

جم) فى شكل مادة رغوية صلبة بيضاء اللون؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.83-2.10 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 477.

مثال رقم (٣٩):

N-سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٦-] { (R²) -١- ميثيل بيروليدين -٢- يل }

° ميثوكسي} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل [بنزاميد

تم قلب N-سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٦-] أوكسو -٦- [(R²) - بيروليدين -

٢- يل ميثوكسي] كينازولين -٣- (H٤) - يل [بنزاميد (١٥, ٠ جم) و ٣٨% فورمالدهيد

مائي (٢٨٤, ٠ مل) في حمض فورميك (٣ مل) عند ٩٠°م لمدة ٤ ساعات وبعد ذلك تم

تركيزه. تم تقسيم الراسب بين إيثيل أسيتات ومحلول NaHCO₃ مائي مشبع. تم غسل الطبقة

١٠ العضوية بالبرين وتجنيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها. تمت التنقية باستخدام عمود

كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل

أسيتات تلاها ١٠% ميثانول/ إيثيل + ١% محلول أمونيا ليعطي المركب المذكور في العنوان

(١٢٨, ٠ جم) في شكل مادة رغوية صلب ذات لون أصفر باهت؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 433.

تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (R٢)] -بيروليدين -
٢- يل ميثوكسى [كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تمت إضافة هيدريد صوديوم (١,٥٤ جم بنسبة تشتت ٦٠% في زيت) على أجزاء (تم

التبريد في حمام ثلج) إلى محلول من N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل} -٥- فلورو -٢- نيترو بنزاميد (٠,٣٠ جم) و (R) - (+) - ١- (t) -

بيوتوكسى كربونيل) -٢- بيروليدين ميثانول (٢,٥٤ جم) في DMF (٤٥ مل). تم تقليب

التفاعل لمدة ٤٣ ساعة عند درجة حرارة الغرفة في جو من الأرجون. بعد ذلك تم صب

مخلوط التفاعل في محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع (٢٠٠ مل) وتم تجميع الراسب الناتج

عن طريق الترشيح وتمت إذابته في ميثانول (١٠ مل) وتمت إضافة HCl N٤ في دايوكسان

(٥ مل). تم تقليب مخلوط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة وتركيزه وأعيد

ترسيبه من ميثانول/ إيثيل أسيتات ليعطي ملح هيدروكلوريد N- {٥- [(سيكلو بروبييل

أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل فينيل} -٢- نيترو -٥- [(R٢)] -بيروليدين -٢- يل

ميثوكسى بنزاميد (٣,٣٢ جم) في شكل مادة صلبة صفراء اللون؛ طيف MMR:

(DMSO_d) 0.64 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.37
(s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.37 (m, 3H),
7.70 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)

١٥ طيف الكتلة: M+ H⁺ 439.

تم تقليب ملح هيدروكلوريد N- {٥- [(سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل] -٢- ميثيل

فينيل} -٢- نيترو -٥- [(R٢)] -بيروليدين -٢- يل ميثوكسى بنزاميد (٣,٣٢ جم)

و ١٠% باللاذيوم على كربون (٠,٣٣٢ جم) في إيثانول (٦٥ مل) وميثانول (٤٠ مل) في

جو من الهيدروجين لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الراسب في إيثانول (٦٥ مل) وتم تقلبيه باستخدام تراي إيثيل أورثو فورمات (٣,١٤ مل) وحمض أسيتيك ثلجي (٠,١٨ مل) عند درجة حرارة ٨٠°م لمدة ١,٥ ساعة ومن ثم تم تركيزه. تم تخفيف الراسب باستخدام إيثيل أسيتات وغسله باستخدام محلول NaHCO₃ ملئي مشبع وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ٢٠% ميثانول/إيثيل أسيتات تلاه ٢٠% ميثانول/إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي N-سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٤- أو كسو -٦- (R₂) -بيروليدين -٢- ييل ميثوكسي] كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٧٦٣ جم) في شكل مادة رغوية صلبة صفراء/بي؛ طيف MMR:

(DMSO-d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.44 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 419.

مثال رقم (٤٠):

١٥ N-سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- ميثيل بيبريدين -٤- ييل) -٤-]

أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

تم تقليب N-سيكلو بروبيل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- ميثيل -١, ٢, ٣, ٦- تتر

هيدرو بيريدين -٤- ييل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد (٠,٢٨٤

جم) و ١٠% باللاذيوم على كربون (٠,٠٢٨ جم) في إيثانول (٦ مل) وحمض أسيتيك (٠,٥ مل) في جو من الهيدروجين لمدة ٢٤ ساعة. تمت إذالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية المتابعة باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي المركب المذكور في العنوان (٠,١٤٠ جم) في شكل مادة رغوية بيضاء اللون؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 417.

تم تحضير N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [١- ميثيل -١, ٢, ٣, ٦- تتراميثيل أورثو فورمات (٠,٨٣ مل) وحمض الأسيتيك (٠,٠٢٢ مل) في تولوين (١٥ مل) مع الإرجاع لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٦٥ جم) إلى مخلوط التفاعل وتم التقليب مع الإرجاع لمدة ١٦ ساعة. تم ترك مخلوط التفاعل ليبرد وتم تخفيفه باستخدام إيثيل أسيتات. بعد ذلك تم غسل المحلول العضوي باستخدام N١- من محلول HCl و N٢ من محلول NaOH (٢ مرة) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه ليعطي N- سيكلو بروبييل -٣- (٦- أيودو -٤- أوكسو

كمادة بدء كالتالي:

تم تسخين مخلوط تم تقلبيه من حمض ٢- أمينو -٥- أيودو بنزويك (١,٠ جم) وتراى ميثيل أورثو فورمات (٠,٨٣ مل) وحمض الأسيتيك (٠,٠٢٢ مل) في تولوين (١٥ مل) مع الإرجاع لمدة ٢ ساعة. تمت إضافة ٣- أمينو -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٦٥ جم) إلى مخلوط التفاعل وتم التقليب مع الإرجاع لمدة ١٦ ساعة. تم ترك مخلوط التفاعل ليبرد وتم تخفيفه باستخدام إيثيل أسيتات. بعد ذلك تم غسل المحلول العضوي باستخدام N١- من محلول HCl و N٢ من محلول NaOH (٢ مرة) وبرين وتم تخفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه ليعطي N- سيكلو بروبييل -٣- (٦- أيودو -٤- أوكسو

كينازولين ٣-(H٤) -يل- ٤- -ميثيل بنزاميد (١,٢٢ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺466.

- ٥ تمت إضافة محلول من N- سيكلو بروبييل ٣- (٦- أيودو -٤- أوكسو كينازولين ٣-(H٤) -يل- ٤- -ميثيل بنزاميد (١ جم) في DMF (١٤ مل) إلى قارورة تم شطفها بالتروجين تحتوي على t- بيوتيل -٤- (٤، ٤، ٥، ٥- ترا ميثيل -١، ٣، ٢- دايوكسا بورولان -٢- يل) -٣، ٦- داي هيدرو بيريدين -١ (H٢) - كربوكسيلات (١,٠٤ جم) وكربونات بوتاسيوم (٠,٨٦٩ جم) وداي كلوريد ١، ١- بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين - باللاديموم (II) (٠,١١ جم). تم تقليب مخلوط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة ٨٠°م. تم تخفيف مخلوط التفاعل باستخدام إيثيل أسيتات وغسله بالماء (٥ مرات) وبرين وتجنيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت إذابة المادة الصلبة الناتجة في N٤ HCl في دايوكسان (٥ مل) وميثانول (٥ مل) وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تجميع الراسب عن طريق الترشيح وغسله باستخدام إيثيل أسيتات وداي إيثيل إيثر. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات تلاها ٢٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي ليعطي N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (١، ٢، ٣، ٦- ترا هيدرو بيريدين -٤- يل) كينازولين ٣-(H٤) -يل) بنزاميد (٠,٣٩٣ جم) في شكل مادة صلبة ذات لون بني خفيف؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 (d, 1H);

طيف الكتلة: M+ H⁺ 401.

تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (١، ٢، ٣، ٦- تتراهيدرو بيريدين -٤- ييل) كينازولين -٣- (H٤) - ييل) - بنزاميد (٠,٢٩٣ جم) و ٣٨% فورمالدهيد مائي (٠,٥٧٧ مل) في حمض فورميك (٦ مل) عند ٩٠°م لمدة ٣,٥ ساعة ومن ثم تم تركيزه. تم تقسيم الراسب بين إيثيل أسيتات ومحلول Na HCO₃ مائي مشبع. تم غسل الطبقة العضوية بالبرين وتخفيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التتابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات تلاها ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا مائي لتعطي N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (١- ميثيل -١، ٢، ٣، ٦- تتراهيدرو بيروليدين -٤- ييل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - ييل] بنزاميد (٠,٢٥٧ جم) في شكل مادة رغوية صلبة بيضاء اللون؛ طيف MMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H+ 415.

١٥ تم عمل معلق من t- بيوتيل -٤- { [تراي فلورو ميثيل) سلفونيل أوكسي} -٣، ٦- داى هيدرو بيريدين -١- (H٢) - كربوكسيلات (١٢٤ جم)، وبيس (بيناكولاتو) داى برورون (١٠٦,٧ جم) وبوتاسيوم أسيتات (١١٠,٣ جم) و(داى فينيل فوسفين) وفروسن (٦,٢٨

جم) وبيس (داى فينيل فوسفين) فيروسين] داى كلورو بالاديوم (II) (٨,٣٧ جم) فى دايوكسان (١,٨١) تم التقليب عند درجة حرارة ٨٠ م لمدة ١٨ ساعة. تم تبريد مخلوط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتركيزه. تمت إضافة إيثيل أسيتات وتم غسل مخلوط التفاعل بالماء وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات/ أيزو - هكسان ليعطي t-بيوتيل -٤ (٤, ٤, ٥, ٥) - تتراميثيل -١, ٣, ٢ - دايوكسابورولان - ٢ (يل) -٣, ٦ - داى هيدرو -١ (H٢) - كربوكسيلات فى شكل مادة صلبة بيضاء اللون (٩٣ جم)؛ طيف NMR:

1.21 (s, 12H), 1.40 (s, 9H), 2.08 (t, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.39 (s, 1H)

١٠ طيف الكتلة: M+ H⁺ 310

١٥ تمت إضافة محلول من t-بيوتيل -٤ - أوكسو بيبريدين -١ - كربوكسيلات (٢٧, ٩ جم) فى THF (١٠٠ مل) بالتنقيط المستمر لمدة ١٠ دقائق إلى محلول تم تقليبه من ١ مولار من ليثيوم بيس (تراى ميثيل سيليل) أميد فى THF (١٤٠ مل) عند درجة ٧٨ م. تم تقليب المحلول عند درجة ٧٨ م لمدة ٣٠ دقيقة أخرى بينما كان يتم إضافة N- فينيل تسراى فلورو ميثان سلفوناميد (٥٠ جم) طوال مدة الـ ٣٠ دقيقة. تم تدفئة المحلول الناتج إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه لمدة ١٨ ساعة. تم غسل المحلول باستخدام NaOH N٢ وتم استخلاص الطبقات المائية باستخدام داى إيثيل إيثر. تم تجميع الطبقات العضوية وتجفيفها (كبريتات صوديوم) وتركيزها لتعطي المركب المذكور فى العنوان فى شكل زيت (٤١ جم)؛ طيف

:NMR

(CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 2.43 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 5.77 (m, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 332.

مثال رقم (٤١):

N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- ٣- (داى ميثيل أمينو) بروبييل] -٤- أوكسو

كينازولين ٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

تم تقليب N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- ٣- (داى ميثيل أمينو) بروبييل -١- ين -١- يل] -٤- أوكسو كينازولين ٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٠٩٧ جم) و ١٠% بالاديوم على كربون (٠,٠١ جم) فى إيثانول (٢ مل) وميثانول (٠,٥ مل) فى جو من الهيدروجين لمدة ساعتين. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح خلال تراب دياتومي (Celite®) وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود سيليكات والتصفية التتابعية باستخدام ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات تلاها ١٠% ميثانول/ إيثيل أسيتات + ١% محلول أمونيا لتعطي المركب المذكور فى العنوان فى شكل مادة رغوية صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.15 (s, 9H), 2.23 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 405

تم تحضير N- سيكلو بروبيل -٣- [٦-] -٣- (داى ميثيل امينو) بروب -١- ين -١- [يل -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي:

تم تقليب مخلوط من N- سيكلو بروبيل -٣- (٦- أودو -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل) -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٢١٣ جم) وداى كلورو بيس (تراى فينيل فوسفين) بالاديوم (٠,٠٠٨٤ جم) وأيوديد نحاس (٠,٠٠٤٦ جم) و تراى إيثيل أمين (٠,٣٣٤ مل) فى أسيتو نيتريل (٣ مل) وداى ميثيل فورماميد (٠,١ مل) فى جو من الأرجون لمدة ٢٠ دقيقة. تمت إضافة ١- داى ميثيل أمينو -٢- بروبين (٠,٠٥٢ مل) فى أسيتو نيتريل (٢ مل) بالتنقيط وتم تقليب مخلوط التفاعل لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إذابة الراسب الذى تم الحصول عليه بعد إزالة الأسيتو نيتريل فى إيثيل أسيتات وتم غسله بالماء (٢ مرة) والبرين وتجفيفه (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزه. تم التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل أيوني (Isolut SCX- 2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) وتم غسله باستخدام ميثانول فى البداية وبعد ذلك تمت عملية التنقية التتابعية باستخدام مخلوط من ميثانول ومحلول أمونيا مائي بنسبة ٩٩ : ١ ليعطي بعد إعادة ترشيبه من ميثانول/ إيثيل أسيتات/ إيثر، N- سيكلو بروبيل -٣- [٦-] -٣- (داى ميثيل امينو) بروب -١- ين -١- [يل] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠,١١١ جم) فى شكل مادة رغوية بيضاء؛ طيّف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (d, 1H).

طيف الكتلة: M+ H⁺ 401.

مثال رقم (٤٢):

ميثيل (E٢) -٣- (٣-٥) { (سيكلو بروبييل أمينو) كربونيل } -٢- ميثيل فينيل -

٤- أوكسو -٣، ٤- داى هيدرو كينازولين -٦- يل) أكريلات

٥ تمت إضافة باللاذيوم أسيتات (٠,٠٢ جم) وترأى فينيل فوسفين (٠,٠٣٨ جم) إلى مخلوط

تم تقليبه من N- سيكلو بروبييل -٣- (٦- أيدو -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -

يل) -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٢ جم) وميثيل أكريلات (٠,٤ مل) وترأى إيثيل أمين

(٠,٦٣ مل) في تتراهيدرو فيوران لا مائي (١٥ مل) في جو من الأرجون. تم تسخين

المخلوط إلى درجة ٦٠°م وتقليبه لمدة ١٢ ساعة. تم تبخير مخلوط التفاعل وإذابته في إيثيل

١٠ أسيتات (١٠٠ مل) وغسله بالماء (١٠٠ مل) والبرين (١٠٠ مل). تم تخفيف الطور العضوي

(كبريتات مغنيسيوم) وتبخيره وتمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف على

عمود سيليكات وتمت التصفية التتابعية باستخدام أيزو هكسان في البداية ثم مخلوط من أيزو-

هكسان وإيثيل أسيتات بنسبة ١ : ١. وبالتالي تم الحصول على المركب المذكور في العنوان

(٠,١٤ جم)؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70

(m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.63 (m, 1H),

7.86 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (m, 2H);

١٥

طيف الكتلة: M+ H⁺ 404.

مثال رقم (٤٣):

N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل) بنزاميد

تمت إضافة تراى إيثيل أورثو فورمات (٠,١٥ مل) إلى مخلوط تم تقلبيه من ٣- [٢- أمينو بنزويل) أمينو] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٠٩٣ جم) وحمض أسيتيك ثلجي (٠,٠١٧ مل) في إيثانول (١٠ مل). تم تسخين المخلوط إلى ٨٠°م وتقليبه لمدة ١٦ ساعة. تم تبخير مخلوط التفاعل وإذابته في إيثيل أسيتات (٥٠ مل) وغسله باستخدام محلول NaHCO₃ مشبع (١٠٠ مل). تم تخفيف الطور العضوي فوق كبريتات مغنيسيوم وترشيحه ومن ثم تركيزه تحت ضغط منخفض فوق سيليكاجل (٠,١ جم). تمت تنقية الراسب باستخدام عمود كروماتوجراف (Isolut silica 20g column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) وتمت التصفية التابعية باستخدام كمية تدريجية من ١٠% أيزو- بروبانول/ أيزو- هكسان خلال ٥٠% أيزو- بروبانول/ أيزو- هكسان لتعطي المركب المذكور في العنوان في شكل مادة صلبة بيضاء اللون (٠,٠٦٢ جم)؛ طيف NMR:

DMSO-d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 220.

تم تحضير ٣- [٢- أمينو بنزويل) أمينو] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد المستخدم كمادة بدء كالتالي: ١٥

تمت إضافة كلوريد أوكساليل (٠,٥٢ مل) إلى محلول تم تقلبيه من حمض نيترو بنزويك (٠,٩٠٣ جم) في كلوريد ميثيلين لا مائي (٢٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المخلوط لمدة ٢ ساعة وبعد ذلك تم تركيزه. تمت إذابة الراسب في كلوريد ميثيلين (٢٠ مل)

وتمت إضافة N، N- داى أيزو بروبييل إيثيل أمين (٢,٢٨ مل) و٣- أمينو-N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (١,٠٣ جم) وتم تقليب التفاعل لمدة ٢ ساعة ومن ثم تم تركيزه. تم تقسيم الراسب بين إيثيل أسيتات (٢٠٠ مل) و HCl N٢ (١٥٠ مل). تم غسل طبقة الإيثيل أسيتات باستخدام N١ من محلول NaOH (١٠٠ مل) وماء/ برين (١٥٠ مل) وتم تخفيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها لتعطي N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٢- نيترو بنزويل) أمينو) بنزاميد فى شكل مادة صلبة صفراء اللون (١,٥٢ جم)؛

طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.72 to 7.88 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.21 (s, 1H)

طيف الكتلة: M+ H⁺ 340.

١٠ تمت إضافة تتراهيدرات نيكل أسيتات (٠,١١٩ جم) إلى معلق من بورو هيدريد على راتنج أميرليت IRA-400 (٨,٩٦ جم) فى ميثانول (٩٠ مل). تم استخراج الغاز وتحويل لون الراتنج من الذهبي الخفيف إلى الأسود. بعد دقيقة واحدة تمت إضافة N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٢- نيترو بنزويل) أمينو) بنزاميد (١,٥٢ جم) دفعة واحدة وتم تقليب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة. بعد ساعة واحدة، تم ترشيح التفاعل خلال تراب دياتومي (Celite®) (٢,٠ جم). تمت التنقية باستخدام عمود كروماتوجراف (Isolut SCX-2 column from International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) والتصفية التتابعية باستخدام كمية متدرجة من صفر% أيزو- بروبانول/ أيزو- هكسان إلى ٥٠% أيزو- بروبانول/ أيزو-

هكسان لتعطى ٣- [(٢- أمينو بنزويل) أمينو] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بنزاميد (١٥٩, ٠ جم) في شكل مادة صلبة بيضاء اللون؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.70 (d, 1H);

طيف الكتلة: 310 M+ H⁺.

مثال رقم (٤٤):

-N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] { (٢- (داى ميثيل أمينو) إيثيل] سلفونيل } -٤-

أوكسو كينازولين ٣- (H٤- يل) -٤- ميثيل بنزاميد

تمت إضافة P- تولوين سلفونيل إيميدزول (٢٦٤, ٠ جم) إلى مخلوط تم تقليصه من N-

سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- (٤- أوكسو -٦- ثيو مورفين -٤- يل كينازولين -٣-

(H٤- يل) بنزاميد (٢, ٠ جم) وبروكسيد هيدروجين (٣٠% محلول في ماء) (٢, ٣٨

مل) و NaOH N٢ (٠, ٥٩٥ مل) في ميثانول (١٠ مل). تم تقليب المخلوط لمدة ١٦ ساعة

عند درجة حرارة الغرفة. تم تحويل التفاعل إلى حمض باستخدام HCl N١ وتمت تنقيته

باستخدام عمود كروماتوجراف على عمود تبادل أيوني Isolut SCX- 2 column from

(International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid- Glamorgan UK) باستخدام

ميثانول في البداية وبعد ذلك مخلوط من ميثانول ومحلول أمونيا بنسبة ٩٩: ١. تم تجميع

الأجزاء التي تحتوى على المنتج وتبخيرها وتمت إذابة الراسب في كلوريد ميثيلين وغسله بالماء.

تم تجميع المواد العضوية المستخلصة وتخفيفها (كبريتات مغنيسيوم) وتركيزها وتم سحق

الراسب باستخدام إيثيل أسيتات وكلوريد ميثيلين. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وترشيحها

وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٤٠°م. وبالتالي تم الحصول على المركب

المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.84 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.45 (m, 2H)

طيف الكتلة: 478 M+ Na⁺.

مثال رقم (٤٥):

ملح هيدروكلوريد N-سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيريزين -١-

يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

تمت إضافة HCl N٤ في دايوكسان (٠,٠٠٥٦ مل) إلى محلول تم تقليبه من N-سيكلو

بروبييل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيريزين -١- يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣-

١٠ (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد (٠,٠١٠ جم) في إيثيل أسيتات (٠,٥ مل) عند درجة

حرارة الغرفة. تم قلب المخلوط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. تم تبخير

مخلوط التفاعل ليعطي المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.00-3.50 (m, 9H), 7.53 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.80 (br s, 1H).

مثال رقم (٤٦):

ملح هيدروكلوريد N-سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بيرازين -

١- يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل HCl N٤ فى دايوكسان يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦-] -٤- ميثيل بيوازين -١- (يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد ليعطي المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 4.01 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.05 (s, 1H).

مثال رقم (٤٧):

ملح هيدروكلوريد N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٤- ميثيل بيوازين -١- (S٣) -يل] أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بيروليدين -٣- [يل] أوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل HCl N٤ فى دايوكسان يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٤- ميثيل بيوازين -١- (S٣) -يل] أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بيروليدين -٣- [يل] أوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.28-3.70 (m, 6H), 5.38 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 11.76 (br s, 0.5H), 11.40 (br s, 0.5H).

مثال رقم (٤٨):

ملح هيدروكلوريد N- سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٤- ميثيل بيوازين -١- (S٣) -يل] أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل HCl N٤ في دايوكسان يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل-٣- [٦-] -٢- { (داى ميثيل أمينو) إيثيل } ثيو-٤- أو كسو كينازولين ٣- (H٤) -يل- [٤-] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي المركب المذكور في

العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.65 (br s, 1H)

مثال رقم (٤٩):

ملح هيدروكلوريد N- سيكلو بروبييل-٣- [٦-] -٣- (داى ميثيل أمينو) بروبييل-٤-

٤- أو كسو كينازولين ٣- (H٤) -يل- [٤-] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل HCl N٤ في دايوكسان يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل-٣- [٦-] -٣- (داى ميثيل أمينو) بروبييل-٤- أو كسو كينازولين ٣- (H٤) -يل- [٤-] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي المركب المذكور في

العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.80-2.93 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)

مثال رقم (٥٠):

ملح هيدروكلوريد N- سيكلو بروبييل-٤- ميثيل-٣- [٤- أو كسو-٦- (٢)-

بييريدين-١- يل إيثوكسى) كينازولين ٣- (H٤) -يل- بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل HCl N٤ في دايوكسان يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل-٤- ميثيل-٣- [٤- أو كسو-٦- (٢)-

٥

١٠

١٥

بيريدين -١- يل إيثوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد ليعطي المركب المذكور

في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.57 (m, 2H),
0.70 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m,
2H), 3.52 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s,
1H), 7.92 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.69 (br s, 1H).

مثال رقم (٥١):

٥ ملح ميثان سلفونات -N سيكلو برويل -٣- [٦- -٤) -ايزو برويل -١- -١-

يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل N١ من حمض ميثان
سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع -N سيكلو برويل -٣- [٦- -٤) -ايزو برويل
برازين -١- يل) -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي

١٥ المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (m, 1H),
3.10-3.28 (m, 4H), 3.55 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.82
(s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.40 (br s, 1H).

مثال رقم (٥٢):

ملح ميثان سلفونات -N سيكلو برويل -٣- [٦- -٤) -ايزو برويل

بيروليدين -٣- يل] أو كسي} -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل

بنزاميد ١٥

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل N١ من حمض ميثان
سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع -N سيكلو برويل -٣- [٦- -٤) -ايزو

بروبيل بيروليدين -٣- يل [أوكسي } -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤-

ميثيل بنزاميد ليعطي المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.27-4.00 (m, 6H), 5.38 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.95 (br d, 1H).

مثال رقم (٥٣):

٥ ملح ميثان سلفونات -N سيكلو بروبييل -٣- -٦] -٢] (داى ميثيل أمينو- إيثيل]

ثيو } -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل N١ من حمض ميثان

سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع -N سيكلو بروبييل -٣- -٦] -٢] (داى ميثيل

أمينو- إيثيل] ثيو } -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي

١٠ المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (m, 7H), 3.32 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.50 (br s, 1H).

مثال رقم (٥٤):

١٥ ملح ميثان سلفونات -N سيكلو بروبييل -٣- -٦] -٣] (داى ميثيل أمينو) بروبييل]

-٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل N١ من حمض ميثان

سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع -N سيكلو بروبييل -٣- -٦] -٣] (داى ميثيل

أمينو) بروبييل] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل بنزاميد ليعطي

المركب المذكور في العنوان؛ طيف NME:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.83 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.31 (br s, 1H).

مثال رقم (٥٥):

ملح ميثان سلفونات N- سكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (٢)-

بيبريدين -١- يل إيثوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل N١ من حمض ميثان سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (٢)- بيبريدين -١- يل إيثوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد ليعطى المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NME:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.33 (br s, 1H).

مثال رقم (٥٦): ١٠

ملح بيس ميثان سلفونات N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين -

١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

١٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من حمض ميثان سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعلان مع N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد لينتج المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.15 (m, 6H), 1.92 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.54 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.44 (d, 1H).

مثال رقم (٥٧):

ملح بيس ميثان سلفونات N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- -٦- (٤- ميثيل

بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من

حمض ميثان سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعلان مع N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣-

٦- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

لينتج المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.10 - 3.30 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.74 (s, 1H).

مثال رقم (٥٨): ١٠

ملح بيس سلفونات N- سيكلو بروبييل -٣- -٦- } (S٣)-١- أيزو بروبييل

بيروليدين -٣- يل] أوكسي} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل

بنزاميد

١٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من

حمض ميثان سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعلان مع N- سيكلو بروبييل -٣- -٦- } (S٣)

-١- أيزو بروبييل بيروليدين -٣- يل] أوكسي} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -

يل] -٤- ميثيل بنزاميد لينتج المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.36 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.91 (m, 3H), 3.33 - 4.01 (m, 6H), 5.44 (m, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.05 (m, 1H).

مثال رقم (٥٩):

ملح بيس ميثان سلفونات -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢- (داى ميثيل أمينو)

إيثيل] ثيو} -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بنزاميد

٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من

حمض ميثان سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعلان مع -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٢-

(داى ميثيل أمينو) إيثيل] ثيو} -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل

بنزاميد لينتج المركب المذكور فى العنوان، طيف NMR:

(DMSO_d) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.89 (d, 6H), 2.93 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.58 (s, 1H).

١٠ مثال رقم (٦٠):

ملح بيس ميثان سلفونات -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣- (داى ميثيل أمينو)

بروبييل] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بنزاميد

١٥ باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من

حمض ميثان سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعلان مع -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣-

(داى ميثيل أمينو) بروبييل] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل- [٤- ميثيل بنزاميد

لينتج المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.80 (d, 6H), 2.82 - 2.90 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.35 (s, 1H).

مثال رقم (٦١):

ملح بيس ميثان سلفونات N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦-

(٢- بيريدين -١- يل إيثوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل مكافئين من N١ من

حمض ميثان سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣-

[٤- أوكسو -٦- (٢- بيريدين -١- يل إيثوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل]

بنزاميد لينتج المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 2.14 (s, 3H),
2.32 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.67 (d,
1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

مثال رقم (٦٢):

ملح ٤- تولوين سلفونات N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤- أيزو بروبييل بيريدين

-١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذي تم وصفه في المثال رقم ٤٥، تم جعل ١,٠ N من محلول

من ٤- تولوين سلفونيك في إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٣- [٦- (٤-

أيزو بروبييل بيريدين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل

بنزاميد لينتج المركب المذكور في العنوان؛ طيف NMR: ١٥

(DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.32 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H),
2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 3H), 4.09 (m, 2H), 7.11 (d, 2H),
7.49 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.17 (s, 1H),
8.45 (d, 1H). 9.31 (s, 1H).

مثال رقم (٦٣):

ملح ٤- تولوين سلفونات N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- -٦- (٤- ميثيل

بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل ١, ٠ N من محلول

من ٤- تولوين سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعل N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣-

٦- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] بنزاميد

لينتج المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.85 (m, 1H),
2.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.48 (d,
2H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (d, 1H),
9.64 (s, 1H).

مثال رقم (٦٤):

ملح ٤- تولوين سلفونات N- سيكلو بروبييل -٣- -٦- [(S٣) -١- أيزو بروبييل

بيروليدين -٣- يل] أوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) - يل] -٤- ميثيل

بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل ١, ٠ N من محلول

حمض ٤- تولوين سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٣- -٦-

٦- [(S٣) -١- أيزو بروبييل بيروليدين -٣- يل] أوكسى} -٤- أوكسو كينازولين -٣-

(H٤) - يل] -٤- ميثيل بنزاميد يعطي المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 2.15 (s,
3H), 2.29 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 7.12
(d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (m, 1H),
8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.88 (d, 1H).

مثال رقم (٦٥):

ملح ٤- تولوين سلفونات N- سيكلو بروبييل -٣- -٦- } (داى ميثيل امينو)

إيثيل [ثيو] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤- ميثيل بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل ١, ٠ N من محلول

من ٤- تولوين سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٣- -٦-

{ (داى ميثيل امينو) إيثيل [ثيو] -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل-] -٤-

ميثيل بنزاميد يعطي المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

مثال رقم (٦٦):

ملح ٤- تولوين سلفونات N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- -٦- أوكسو -٦-

(٢- بيريدين -١- يل إيثوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل-] بنزاميد

باستخدام إجراء مماثل لذلك الذى تم وصفه فى المثال رقم ٤٥، تم جعل ١, ٠ N من محلول

حمض ٤- تولوين سلفونيك فى إيثيل أسيتات يتفاعل مع N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -

-٣- [٤- أوكسو -٦- (٢- بيريدين -١- يل إيثوكسى) كينازولين -٣- (H٤) -يل-]

بنزاميد يعطي المركب المذكور فى العنوان؛ طيف NMR:

(DMSO_d) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.27 (s, 1H).

متجانس،	٢٢
وحيث أن أى من مجموعات الأريل، أو الأريل غير المتجانس، أو السيكليل غير	٢٣
المتجانس في المستبدل R^1 تكون حاملة بشكل اختياري لـ ١ أو ٢ من المجموعات	٢٤
الاستبدالية المختارة من الهيدروكسي، والهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C)	٢٥
الكينيل، و(2-6C) الكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل -	٢٦
(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و(1-6C)	٢٧
ألكوكسي، والكربوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكوكسي	٢٨
كربونيل - (1-6C) ألكيل، و-N- (1-6C) ألكيل كربامويل، وN- N- داي [1-	٢٩
6C ألكيل] كربامويل، و(2-6C) ألكانويل، وأمينو، و(1-6C) ألكيل أمينو،	٣٠
وداي [(1-6C) ألكيل] أمينو، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، وهيدروكسي - (1-	٣١
6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C)	٣٢
ألكيل، وكربوكسي - (1-6C) ألكيل، وأمينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكيل	٣٣
أمينو - (1-6C) ألكيل، وداي [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-6C) ألكيل،	٣٤
وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء التعريف بها سابقاً والتي تشتمل على	٣٥
مجموعة CH_2 وتكون متصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 متصلة بذرة	٣٦
نيتروجين أو كربون تحمل بشكل اختياري على كل من المجموعات CH_2 و CH_3	٣٧
المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي،	٣٨
والأمينو، وداي فلورو ميثيل، وتراي فلورو ميثوكسي، وأوكسو، وكربوكسي،	٣٩
وكربامويل، وأسيتاميدو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C)	٤٠
ألكاينيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل أوكسي، و(1-	٤١
6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداي [1-	٤٢
6C) - ألكيل] أمينو، وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-	٤٣
6C) ألكيل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (2-6C)	٤٤
ألكوكسي، و(1-6C) ألكوكسي كربونيل، والكربامويل، وN- (1-6C) ألكيل	٤٥
كربامويل، وN، N- داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل، و(1-6C) سلفونيل،	٤٦

- ٤٧ و(1-6C) سلفامويل، وأريل غير متجانس، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل،
 ٤٨ وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسي غير متجانس،
 ٤٩ وحيث أن أية مجموعة من السيكليل غير المتجانس في المستبدل R^1 قد تحمل
 ٥٠ اختيارياً ١ أو ٢ من المستبدلات أو كسو أو ثيو كسو.
 ٥١ R^2 عبارة عن هالوجينو، أو تراى فلورو ميثيل، أو (1-6C) ألكيل،
 ٥٢ R^3 عبارة عن هيدروجين، أو هالوجينو، أو (1-6C) الكيل؛ و
 ٥٣ R^4 عبارة عن (3-6C) سيكلو ألكيل، وقد تكون R^4 مستبدلة اختيارياً بواحدة أو
 ٥٤ أكثر من المستبدلات المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C)
 ٥٥ ألكيل، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C) الكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C)
 ٥٦ ألكيل أمينو، ودای [(1-6C) ألكيل] أمينو؛
 ٥٧ أو ملح من هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.

- ١ ٢- المركب وفق عنصر الحماية - ١، حيث R^1 عبارة عن:-
 ٢ R^1 عبارة عن هالوجينو، هيدروكسي، أو سيانو، أو تراى فلورو ميثيل، أو تراى
 ٣ فلورو ميثوكسي، أو (1-6C) ألكوكسي، أو (2-6C) الكينيل، أو (2-6C)
 ٤ الكاينيل، أو (2-6C) الكانويل، أو (1-6C) ألكيل ثيو، أو (1-6C) ألكيل سلفينيل،
 ٥ أو (1-6C) ألكيل سلفونيل، أو هيدروكسي - (2-6C) الكوكسي، أو أمينو - (2-
 ٦ 6C) الكوكسي، أو سيانو - (2-6C) الكوكسي، أو (1-6C) ألكيل أمينو - (2-
 ٧ 6C) الكوكسي، أو دای [(1-6C) ألكيل] أمينو (2-6C) ألكوكسي، أو دای [(1-
 ٨ 6C) ألكوكسي - (2-6C) الكوكسي، أو كربامويل (1-6C) الكوكسي، أو
 ٩ -N (1-6C) - ألكيل كربامويل - (1-6C) ألكوكسي، أو أمينو - (1-6C) ألكيل،
 ١٠ أو (1-6C) ألكيل أمينو - (1-6C) ألكيل، أو دای [(1-6C) ألكيل] أمينو - (1-
 ١١ 6C) ألكيل، أو كربامويل - (1-6C) ألكيل، أو -N (1-6C) ألكيل كربامويل -
 ١٢ (1-6C) ألكيل، أو هيدروكسي - (2-6C) ألكيل أمينو، أو سيانو - (2-6C) ألكيل
 ١٣ أمينو، أو هالوجينو - (2-6C) ألكيل أمينو، أو أمينو - (2-6C) ألكيل أمينو،

- ١٤ أو (1-6C) ألكوكسى - (2-6C) ألكيل أمينو، أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو -
١٥ (2-6C) ألكيل أمينو، أو أريل غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) -
١٦ ألكيل، أو أريلوكسى غير متجانس، أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى،
١٧ أو أريل أمينو غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس -
١٨ (1-6C) ألكيل، أو سيكليل أو كسى غير متجانس، أو سيكليل أو كسى غير
١٩ متجانس - (1-6C) ألكوكسى، أو سيكليل أمينو غير متجانس.

- ١ ٣- المركب وفق أى من عنصرى الحماية -١، أو ٢، حيث R^1 عبارة عن
٢ هالوجينو، وهيدروكسى، و(1-6C) ألكوكسى، و(2-6C) ألكينيل، و(2-6C)
٣ ألكاينيل، و(2-6C) ألكانويل، و(1-6C) ألكيل ثيو، و(1-6C) ألكيل سلفونيل،
٤ وأمينو - (2-6C) ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل سلفونيل، وأمينو - (2-6C)
٥ ألكوكسى، و(1-6C) ألكيل أمينو - (2-6C) ألكوكسى، وداي [(1-6C) ألكيل]
٦ أمينو - (1-6C) ألكيل، وكربامويل - (1-6C) ألكيل، وأريل غير متجانس - (1-6C)
٧ (6C) ألكيل، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل أو كسى غير متجانس، وسيكليل
٨ غير متجانس - (1-6C) ألكوكسى،
٩ وحيث أن أى من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في
١٠ المستبدل R^1 يمكن أن تحمل اختيارياً ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من
١١ الهيدروكسى، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)
١٢ ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسى، و(3-6C) ألكوكسى - (1-6C)
١٣ (6C) ألكوكسى كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و-N - (1-6C) ألكيل كربامويل، وN،
١٤ -N داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل،
١٥ وهيدروكسى - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)
١٦ (6C) ألكوكسى - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل؛
١٧ وحيث أن أى من المستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على
١٨ مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو

- ١٩ نتروجين تكون اختيارياً حاملة على كل من مجموعات CH_2 أو CH_3 واحدة أو
- ٢٠ أكثر من مواد الاستبدال المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والترای فلورو
- ٢١ ميثيل، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي، وداى
- ٢٢ [(1-6C) ألكيل] أمينو، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)
- ٢٣ ألكوكسي كربونيل، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير
- ٢٤ متجانس وسيكليل أو كسي غير متجانس؛
- ١ ٤- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث m عبارة عن ١ أو ٢، أو ملح من
- ٢ هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.
- ١ ٥- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث R^2 عبارة عن (1-6C) ألكيل، أو ملح
- ٢ من هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.
- ١ ٦- المركب وفق عنصر الحماية -١ أو ٥، حيث R^2 عبارة عن ميثيل، أو ملح من
- ٢ هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.
- ١ ٧- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث R^3 عبارة عن هيدروجين، أو ملح من
- ٢ هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.
- ١ ٨- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث R^4 عبارة عن سيكلو بروبييل أو
- ٢ سيكلو بيوتيل، وقد تكون مستبدلة اختيارياً بوحدة أو أكثر من المستبدلات
- ٣ المختارة من الهالوجينو، والهيدروكسي، والأمينو، و(1-6C) ألكيل، و(2-6C)
- ٤ الكينيل، و(2-6C) ألكاينيل، و(1-6C) ألكوكسي، و(1-6C) ألكيل أمينو، وداى -
- ٥ [(1-6C) ألكيل] أمينو؛ أو ملح منها مقبول من الناحية الصيدلانية.

- ١ -٩- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث R^4 عبارة عن سيكلو بروبييل، وقد
- ٢ تكون مستبدلة اختياريًا بواحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو،
- ٣ والكلورو، والهيدروكسي، والميثيل، والإيثيل، والميثوكسي، أو ملح منها مقبول
- ٤ من الناحية الصيدلانية.

- ١ -١٠- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث R^4 عبارة عن سيكلو بروبييل أو
- ٢ سيكلو بيوتيل، أو ملح من هذا المركب مقبول من الناحية الصيدلانية.

١ -١١- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث:

- ٢ -١ = m، و R_1 عبارة عن هالوجين، أو هيدروكسي، أو (1-6C) ألكوكسي، أو
- ٣ (2-6C) ألكينيل، أو (2-6C) ألكاينيل، أو (2-6C) ألكانويل، أو (1-6C) ألكيل
- ٤ ثيو، أو (1-6C) ألكيل سلفونيل، أو أمينو- (2-6C) ألكوكسي، أو (1-6C) ألكيل
- ٥ أمينو- (2-6C) ألكوكسي، أو داي- [(1-6C) ألكيل] أمينو- (2-6C) ألكوكسي،
- ٦ أو داي [(1-6C) ألكيل] أمينو- (1-6C) ألكيل، أو كربامويل- (1-6C) ألكيل،
- ٧ أو أريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، أو سيكليل غير متجانس، أو سكليل
- ٨ أو كسي غير متجانس، أو سيكليل غير متجانس - (1-6C) ألكوكسي.

٩ وحيث أن أي من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في

١٠ المستبدل R_1 يمكن أن تحمل اختياريًا ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة من

١١ الهيدروكسي، وهالوجينو، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C)

١٢ ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل - (1-6C) ألكوكسي، و(3-6C) ألكوكسي - (1-6C)

١٣ (6C) ألكوكسي كربونيل، و(1-6C) ألكيل، و-N- (1-6C) ألكيل كربامويل، وN،

١٤ -N داي [(1-6C) ألكيل] كربامويل، وهالوجينو - (1-6C) ألكيل،

١٥ وهيدروكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)

١٦ (6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، وسيانو - (1-6C) ألكيل؛

١٧ وحيث أن أي من المستبدلات R_1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على

- ١٨ مجموعة CH₂ المتصلة بذرتين من الكربون، أو مجموعة CH₃ المتصلة بذرة كربون
- ١٩ أو نتروجين تكون اختيارياً حاملة على كل من مجموعات CH₂ أو CH₃ واحدة
- ٢٠ أو أكثر من مواد الاستبدال المختارة من الهالوجينوس، والهيدروكسي، والستراي
- ٢١ فلورو ميثيل، و(1-6C) ألكيل، و(3-6C) سيكلو ألكيل، و(1-6C) ألكوكسي،
- ٢٢ ودای [(1-6C) ألكيل] أمينو، و(1-6C) ألكوكسي - (1-6C) ألكيل، و(1-6C)
- ٢٣ ألكوكسي كربونيل، وأريل غير متجانس - (1-6C) ألكيل، وسيكليل غير
- ٢٤ متجانس وسيكليل أو كسي غير متجانس؛
- ٢٥ R₂ عبارة عن تراي فلورو ميثيل، أو ميثيل.
- ٢٦ - R₃ عبارة عن هيدروجين.
- ٢٧ - R₄ عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل
- ٢٨ وقد يستبدل اختيارياً بواحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورو،
- ٢٩ والكلورو، والهيدروكسي، والميثيل، والإيثيل، والميثوكسي، أو ملح منه مقبول
- ٣٠ صيدلانياً.

- ١ ١٢- المركب وفق عنصر الحماية -١، حيث
- ٢ ١ = m-
- ٣ R¹ عبارة عن فلورو، أو كلورو، أو برومو، أو يودو، أو هيدروكسي، أو
- ٤ ميثوكسي، أو إيثوكسي، أو بروبوكسي، أو أسيتيل، أو ميثيل ثيو، أو إيثيل ثيو،
- ٥ أو ميثيل سلفونيل، أو إيثيل سلفونيل، أو ٢- أمينو إيثوكسي، أو ٢- أمينو -١-
- ٦ ميثيل إيثوكسي، أو ٣- أمينو بروبوكسي، أو ٢- أمينو -٢- ميثيل بروبوكسي،
- ٧ أو ٢- ميثيل أمينو إيثوكسي، أو ٢- ميثيل أمينو -١- ميثيل أو كسي، أو ٣- إيثيل
- ٨ أمينو بروبوكسي، أو ٢- دای ميثيل أمينو إيثوكسي، أو ٢- دای إيثيل أمينو
- ٩ إيثوكسي، أو ٢- دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو ٢- دای ميثيل أمينو -٢-
- ١٠ ميثيل أو كسي، أو ٣- دای ميثيل أمينو بروبوكسي، أو دای ميثيل أمينو ميثيل، أو
- ١١ دای إيثيل أمينو ميثيل، أو ١- تراي ميثيل أمينو إيثيل، أو ٢- دای ميثيل أمينو

- ١٢ إيثيل، أو ٣- داي ميثيل أمينو بروبييل، أو كربامويل ميثيل، أو ١- كربامويل
- ١٣ إيثيل، أو ٢- كربامويل إيثيل، أو ٣- كربامويل بروبييل، أو أرييل ميثيل غير
- ١٤ متجانس، أو أرييل إيثيل غير متجانس، أو سيكليل ميثوكسي غير متجانس، أو
- ١٥ ٢- سيكليل إيثوكسي غير متجانس،
- ١٦ حيث أن أى من مجموعات الأريل غير المتجانس أو السيكليل غير المتجانس في
- ١٧ المستبدل R^1 يكمن أن تحمل اختياريا ١ أو ٢ من مجموعات الاستبدال المختارة
- ١٨ من الهيدروكسي، والفلورور، والكلورور، والبرومو، واليودو، والمثيل،
- ١٩ والإيثيل، والبروبييل، والأيزوبروبييل، والسيكلو بيوتيل ميثيل، وسيكلو بروبييل
- ٢٠ ميثيل، وسيكلو بيوتيل ميثوكسي، وسيكلو بروبييل ميثوكسي، وأسيتيل،
- ٢١ وميثوكسي، وإيثوكسي، وبروبوكسي، وميثوكسي كربونيل ميثيل، وإيثوكسي
- ٢٢ كربونيل ميثيل، و-t- بيوتوكسي كربونيل ميثيل، و١- ميثوكسي كربونيل إيثيل،
- ٢٣ و١- إيثوكسي كربونيل إيثيل، و٢- ميثوكسي كربونيل إيثيل، و٢- إيثوكسي
- ٢٤ كربونيل وئيل، و٣- ميثوكسي كربونيل بروبييل، و٣- إيثوكسي كربونيل
- ٢٥ بروبييل، وn- ميثيل كربامويل، وN- إيثيل كربامويل، وN- بروبييل كربامويل،
- ٢٦ وN، N داي ميثيل كربامويل، وN إيثيل -N- ميثيل كربامويل، وN، N داي
- ٢٧ إيثيل كربامويل، وفلورور ميثيل، وكلورور ميثيل، وبرومو ميثيل، وداي فلورور
- ٢٨ ميثيل، وداي كلورور ميثيل، وداي برومو ميثيل، و٢- فلورور إيثيل، و٢- كلورور
- ٢٩ إيثيل، و٢- برومو إيثيل، وهيدروكس ميثيل، و٢- هيدروكسي إيثيل، و١-
- ٣٠ هيدروكسي إيثيل، و٣- هيدروكسي بروبييل، وميثوكسي ميثيل، وإيثوكسي
- ٣١ ميثيل، و١- ميثوكسي إيثيل، و٢- ميثوكسي إيثيل، و٢- إيثوكسي إيثيل، و٣-
- ٣٢ ميثوكسي بروبييل، وسيانوميثيل، و٢- سيانو إيثيل، و١- سيانو إيثيل، و٣-
- ٣٣ سيانو بروبييل؛
- ٣٤ وحيث أن أى من مستبدلات R^1 التي جاء تعريفها من قبل والتي تشتمل على
- ٣٥ مجموعة CH_2 المتصلة بذرتين كربون، أو مجموعة CH_3 المتصلة بذرة كربون أو
- ٣٦ نتروجين قد تكون حاملة بشكل اختياري على كل من مجموعات CH_2 و CH_3

المذكورة واحدة أو أكثر من المستبدلات المختارة من الفلورور، والكلورور،	٣٧
والبرومو، واليودو، والهيدروكسي، والتراي فلورو ميثيل، والميثيل، والإيثيل،	٣٨
والبروبيل، والأيزوبروبيل، و-t-بيوتيل، وسيكلو بروبييل، وسيكلو بيوتيل، وسيكلو	٣٩
بنتيل، وميثوكسي، وإيثوكسي، وبروبوكسي وأيزوبروبوكسي، و-t-بيوتوكسي،	٤٠
وداي ميثيل أمينو، وداي إيثيل أمينو، و-N-إيثيل -N- ميثيل أمينو، وميثوكسي	٤١
ميثيل،	٤٢
وإيثوكسي ميثيل، و١- ميثوكسي إيثيل، و١- ميثوكسي إيثيل، و٢- ميثوكسي	٤٣
إيثيل، و٢- إيثوكسي إيثيل، و٣- ميثوكسي بروبييل، وميثوكسي كربونيل،	٤٤
وإيثوكسي كربونيل، وبروبوكسي كربونيل، و-t-بيوتوكسي كربونيل، وأريل	٤٥
ميثيل غير متجانس، وأريل إيثيل غير متجانس، وسيكليل غير متجانس، وسيكليل	٤٦
أوكسي غير متجانس.	٤٧
R ² عبارة عن ميثيل.	٤٨
R ³ عبارة عن هيدروجين	٤٩
- R ⁴ عبارة عن سيكلو بروبييل أو سيكلو بيوتيل، وقد تستبدل اختياريًا بالميثيل؛ أو	٥٠
ملح منه مقبول صيدلاني.	٥١

١٣- المركب وفق عنصر الحماية -١، والذي يتم اختياره من	١
-N سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٤-	٢
أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.	٣
-N سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٦- (٤- ميثيل بيرازين -١- يل) -٤-	٤
أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.	٥
-N سيكلو بروبييل -٤- ميثيل -٣- [٤- أوكسو -٦- (بيريدين -٤- يل	٦
أوكسي) كينازولين -٣- (H٤) -يل] بتراميد.	٧
-N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -١- (سيكلو بروبييل ميثيل) بيريدين -٤- يل	٨
أوكسي} -٤- أوكسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.	٩

- ۶۰ بترامید.
- ۶۱ -N سیکلو برویل -۳- (۷- فلورو -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -
- ۶۲ (یل) -۴- میثیل بترامید.
- ۶۳ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (۲، ۳- دای هیدروکسی -۲- میثیل
- ۶۴ بروبوکسی) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۶۵ -N سیکلو برویل -۳- (۶- ایزو بیوتوکسی -۴- اوكسو كینازولین -۳-
- ۶۶ (H۴) -یل) -۴- میثیل بترامید.
- ۶۷ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (۲- هیدروکسی -۲- میثیل -۳- بیرولیدین
- ۶۸ -۱- یل بروبوکسی) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل
- ۶۹ بترامید.
- ۷۰ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- (۶- مورفولین -۴- یل -۴- اوكسو -
- ۷۱ کینازولین -۳- (H۴) -یل) بترامید.
- ۷۲ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- (۴- اوكسو -۶- ثیو مورفولین -۴- یل
- ۷۳ کینازولین -۳- (H۴) -یل) بترامید.
- ۷۴ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (۴- هیدروکسی -۱- بریدین -۱- یل) -۴-
- ۷۵ اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۷۶ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (۳- هیدروکسی ازیتیدین -۱- یل) -۴-
- ۷۷ اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۷۸ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل -۴- اوكسیدو -بیرازین
- ۷۹ -۱- یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۸۰ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل سلفونیل) -بیرازین -۱-
- ۸۱ [یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۸۲ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (S۵، R۳) -۳-، ۵- دای میثیل -بیرازین -۱-
- ۸۳ [یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳-
- ۸۴ (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.

- ۸۵ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (۴- میثیل بریدین -۱- یل) -۴-
۸۶ اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.
۸۷ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- (۴- اوكسو -۶- بریدین -۱- یل
۸۸ كینازولین -۳- (۴- اوكسو -۶- بریدین -۱- یل كینازولین -۳- (H۴) -
۸۹ یل) بترامید
۹۰ -۴- میثیل -N- (۱- میثیل سیکلو برویل) -۳- [۶- (۴- میثیل برازین -
۹۱ -۱- یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.
۹۲ -۳- [۶- (۴- سیانو میثیل) برازین -۱- یل] -۴- اوكسو كینازولین -۳-
۹۳ (H۴) - یل] -N- سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.
۹۴ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوكسو -۶- بروب -۲- ین
۹۵ -۱- یل برازین -۱- یل) كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید
۹۶ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- (۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -
۹۷ یل) بترامید.
۹۸ -۳- [۶- (۴- اسیلیل برازین -۱- یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴)
۹۹ -یل] -N- سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.
۱۰۰ -۳- [۶- (۴- سیکلو بیوتیل برازین -۱- یل) -۴- اوكسو كینازولین -۳-
۱۰۱ (H۴) - یل] -N- سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.
۱۰۲ -N سیکلو برویل -۳- (۶- یودو -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -
۱۰۳ یل) -۴- میثیل بترامید.
۱۰۴ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶- (۱- میثیل بریدین -۴- یل)
۱۰۵ اوكسی] -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] بترامید.
۱۰۶ -N سیکلو بریل -۳- (۶- میثوکسی -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴)
۱۰۷ -یل) -۴- میثیل بترامید.
۱۰۸ -N سیکلو برویل -۳- [۶- (۱- سیکلو برویل بریدین -۴- یل) اوكسی]
۱۰۹ -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) - یل] -۴- میثیل بترامید.

- ۱۳۵ - ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- ۴- ميثيل بتراميد.
- ۱۳۶ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۶- (۵- ميثيل-۲، ۵- دايازا باى
- ۱۳۷ سيكلو [۱، ۲، ۲] هبت-۲- يل) ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- [
- ۱۳۸ بتراميد.
- ۱۳۹ -N سيكلو بروبيل-۳- (۶- هيدروكسى-۴- اوكسو كينازولين-۳-
- ۱۴۰ (H۴) -يل) ۴- ميثيل بتراميد.
- ۱۴۲ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۴- اوكسو-۶- (۱، ۲، ۳، ۶-
- ۱۴۳ تراهيډرو بيريدين-۴- يل) كينازولين-۳- (H۴) -يل- بتراميد.
- ۱۴۴ -N سيكلو بروبيل-۳- [۶- ۲- (۴- ايزو بروبيل بېرازين-۱- يل)
- ۱۴۵ [اېتوكسى] ۴- اوكسو- كينازولين-۳- (H۴) -يل- ۴- ميثيل بتراميد.
- ۱۴۶ -N سيكلو بروبيل-۳- [۶- ب ۲- (۴، ۴- داى فلورو بيريدين-۱- يل)
- ۱۴۷ [اېتوكسى] ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- ۴- ميثيل بتراميد.
- ۱۴۸ -N سيكلو بروبيل-۳- [۶- ۲- (R۳) -۳- فلورو بيروليدين-۱- يل]
- ۱۴۹ {اېتوكسى} ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- ۴- ميثيل بتراميد.
- ۱۵۰ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۴- اوكسو-۶- (S۳) -بيروليدين-
- ۱۵۱ ۳- يل اوكسى] كينازولين-۳- (H۴) -يل- بتراميد.
- ۱۵۲ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۶- ۲- (۱، ۴- اوكسازيبان-۴-
- ۱۵۳ (يل) [اېتوكسى] ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- بتراميد.
- ۱۵۴ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۶- ۲- (ميثيل) بيريدين-۲- يل
- ۱۵۵ (ميثيل) آمينو] [اېتوكسى] ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- بتراميد.
- ۱۵۶ -N سيكلو بروبيل-۴- ميثيل-۳- [۴- اوكسو-۶- (۲، ۲، ۲- ۲-
- ۱۵۷ تراى فلورو-۱- ميثيل اېثيل) بېرازين-۱- يل] كينازولين-۳- (H۴) -يل- [
- ۱۵۸ بتراميد.
- ۱۵۹ -N سيكلو بروبيل-۳- [۶- ۲- (۲- ميثوكسى اېثيل) (ميثيل) آمينو]
- ۱۶۰ {اېتوكسى} ۴- اوكسو كينازولين-۳- (H۴) -يل- ۴- ميثيل بتراميد.

- ۱۶۱ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- (۴- اوکسو بیریدو [۳، ۴- d] بیریدین
 ۱۶۲ -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۶۳ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] (S۳) -۱- میثیل بیرویلیدین -
 ۱۶۴ -۳- یل] اوکسی { -۴- اوکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۶۵ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] (S۳) -۱- ایثیل بیرویلیدین -۳- یل]
 ۱۶۶ { اوکسی } -۴- اوکسو - کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید
 ۱۶۷ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] (S۳) -۱- (سیکلو برویل میثیل) بیرویلیدین
 ۱۶۸ -۳- یل] اوکسی { -۴- اوکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل
 ۱۶۹ بترامید.
- ۱۷۰ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] (S۳) -۱- ایزو برویل بیرویلیدین -۳-
 ۱۷۱ یل] اوکسی { -۴- اوکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۱۷۲ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوکسو -۶-] (R۳) -بیرویلیدین -
 ۱۷۳ -۳- یل اوکسی] کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۷۴ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوکسو -۶-] (۳- بیریدین -۱- یل
 ۱۷۵ یل بروبوکسی) کینازولین ۳ (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۷۶ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوکسو -۶-] (۲- H۱) -بیرویل -
 ۱۷۸ -۱- یل] ایثوکسی] کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۷۹ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوکسو -۶-] (۳- بیرویلیدین -۱-
 ۱۸۰ یل بروبوکسی) کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۸۱ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] (۲- دای میثیل آمینو) -۲- میثیل بروبوکسی]
 ۸۲ -۴- اوکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۱۸۳ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴- اوکسو -۶-] (۳- H۱) -بیرویل -
 ۱۸۴ -۱- یل] بروبوکسی] کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۱۸۵ -۳- [۶-] (۲- آمینو ایثوکسی) -۴- اوکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -
 ۱۸۶ -N سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.

- ۱۸۷ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] } (R۳) -۱- میثیل بیرویلیدین -
 ۱۸۸ -۳- [یل] اؤکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
 ۱۸۹ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] } (R۳) -۱- ایشیل بیرویلیدین -۳- [یل]
 ۱۹۰ اؤکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
 ۱۹۲ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] } (R۳) -۱- (سیکلو برویل میثیل) بیرویلیدین
 ۱۹۳ -۳- [یل] اؤکسی { -۴- اؤکسی کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل
 ۱۹۴ بترامید.
 ۱۹۵ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] } (R۳) -۱- ایزوبرویل بیرویلیدین -۳- [یل]
 ۱۹۶ اؤکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
 ۱۹۷ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] -۲- (دای میثیل آمینو) -۲- اؤکسو ایشوکسی
 ۱۹۸ -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
 ۱۹۹ -N سیکلو بروی -۴- میثیل -۳- [۶-] -۲- (میثیل سلفونیل) آمینو
 ۲۰۰ ایشوکسی { -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
 ۲۰۱ -۳- [۶-] -۲- (اَسیتیل آمینو) ایشوکسی] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴)
 ۲۰۲ -یل] -N- سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.
 ۲۰۳ -N سیکلو برویل -۳- (۷- میثوکسی -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴)
 ۲۰۴ -یل] -۴- میثیل بترامید.
 ۲۰۵ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] -۳- (۴- میثیل بھرازین -۱- یل)
 ۲۰۶ بروبوکسی] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
 ۲۰۷ -N سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] -۱- میثیل بیرویلیدین -۳- [یل]
 ۲۰۸ میثوکسی] -۴- اؤکسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
 ۲۰۹ -N سیکلو برویل -۳- [۶-] -۲- (H۱- اِپیدازول -۱- یل) ایشوکسی] -
 ۲۱۰ -۴- اؤسو کینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
 ۲۱۱ -N سیکلو بروی -۴- میثیل -۳- [۶-] -۴- اؤکسو -۶- [۲-] -۲- اؤکسو
 ۲۱۲ اِپیدازولیدین -۱- یل) ایشوکسی] کینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.

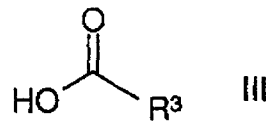
- ۲۱۳ N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] (۱- میثیل بریدین -۲- یل)
- ۲۱۴ میثوکسی [۴-] -۴- اوكسو کونيازولين -۳- (H۴) - یل [بترامید.
- ۲۱۵ N- سیکلو برویل -۴- میثی -۳- [۶-] (۱- میثیل -H۱- ایمیدازول -۲-
- ۲۱۶ یل) میثوکسی [۴-] -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [بترامید.
- ۲۱۷ N- سیکلو برویل -۳- [۶-] {۲- (دای میثیل آمینو) [یشیل] ثیو} -۴-
- ۲۱۸ اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [۴-] میثیل بترامید.
- ۲۱۹ N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۴-] اوكسو -۶- (۲- تیمورفولین -
- ۲۲۰ -۴- یل [یشوکسی) کینازولين -۳- (H۴) - یل [بترامید.
- ۲۲۱ N- سیکلو برویل -۳- [۶-] [۲-] (۴- هیدروکسی بریدین -۱- یل)
- ۲۲۲ [یشوکسی] -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [۴-] کیثیل بترامید.
- ۲۲۳ -۳- [۶-] {۲- [سیکلو بیوتیل میثیل) (میثیل) آمینو] [یشوکسی] -۴- اوكسو
- ۲۲۴ کینازولين -۳- (H۴) - یل [N- سیکلو برویل -۴- میثیل بترامید.
- ۲۲۵ N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] (۲-} میثیل [۲- (میثیل سلفونیل)
- ۲۲۶ [یشیل] آمینو {یشوکسی -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [بترامید.
- ۲۲۷ N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] (۲-} میثیل [۱- میثیل -H۱-
- ۲۲۸ بیرازول -۴- یل) میثیل [آمینو {یشوکسی) -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴)
- ۲۲۹ - یل [بترامید.
- ۲۳۰ میثیل (E۲) -۳- [۳-] {۵-} [سیکلو برویل آمینو) کربونیل] -۲- میثیل
- ۲۳۱ {فینیل} -۴- اوكسو -۳-، ۴- دای هیدرو کینازولين -۶- یل) آکریلات.
- ۲۳۲ N- سیکلو برویل -۳- [۶-] [۳-] (دای میثیل آمینو) بروب -۱- یل -۱-
- ۲۳۳ [یل] -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [۴-] میثیل بترامید.
- ۲۳۴ N- سیکلو برویل -۳- [۶-] [۳-] (دای میثیل آمینو) برویل [۴-] اوكسو
- ۲۳۵ کینازولين -۳- (H۴) - یل [۴-] میثیل بترامید.
- ۲۳۶ N- سیکلو برویل -۴- میثیل -۳- [۶-] (۱- میثیل -۱، ۲، ۳، ۶-
- ۲۳۷ تراهیدروبرین -۴- یل) -۴- اوكسو کینازولين -۳- (H۴) - یل [بترامید.

- ۲۳۸ -N سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۱- میثیل بریدین -۴- یل) -۴-
 ۲۳۹ اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۲۴۰ -N سیکلو بروبیل -۳- [۷- (۳- (دای میثیل آمینو) بروبوکسی) -۴-
 ۲۴۱ اوكسو كونیا زولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۲۴۲ -N سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۷- (۲- مورفولین -۴- یل ایشو کسی)
 ۲۴۳ -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۲۴۴ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۱- (۲- هیدروکسی -۲- میثیل بروبیل)
 ۲۴۵ بریدین -۴- یل] اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴-
 ۲۴۶ میثیل بترامید.
- ۲۴۷ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۱- (S۲) -۲- هیدروکسی بروبیل]
 ۲۴۸ بریدین -۴- یل { اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴-
 ۲۴۹ میثیل بترامید.
- ۲۵۰ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۱- (R۲) -۲- هیدروکسی بروبیل] بریدین
 ۲۵۱ -۴- یل { اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل
 ۲۵۲ بترامید.
- ۲۵۳ -N سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۴- اوكسو -۶- (S۲) -بیرو لیدین -
 ۲- یل میثیل كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۲۵۶ -N سیکلو بروبیل -۴- میثیل -۳- [۶- (۱- (S۲) -۱- میثیل بیرو لیدین -
 ۲- یل] میثو کسی { -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] بترامید.
- ۲۵۸ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۱- (۲- هیدروکسی ایشیل) بریدین -۴-
 ۲۵۹ یل] اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -۴- میثیل بترامید.
- ۲۶۰ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۲- (S۲) -۲- (هیدروکسی میثیل)
 ۲۶۱ بیرو لیدین -۱- یل] ایشو کسی { -۴- اوكسو كینازولین -۳- (H۴) -یل] -
 ۲۶۲ -۴- میثیل بترامید.
- ۲۶۳ -N سیکلو بروبیل -۳- [۶- (۲- (S۲) -۲- (میثو کسی میثیل) بیرو لیدین -

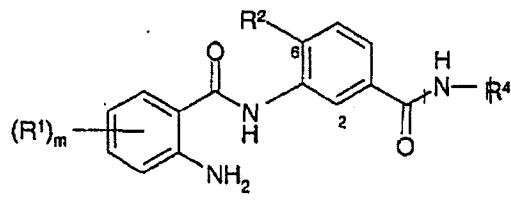
- ۲۶۴ ۱- [یل] ایتوکسی { ۴- اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] ۴- میثیل
 ۲۶۵ بترا مید.
- ۲۶۶ N- سیکلو برویل ۳- [۶- { ۲- [آیزوبرویل (میثیل) آمینو] ایتوکسی { ۴-
 ۲۶۶ اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] ۴- میثیل بترا مید.
- ۲۶۷ N- سیکلو برویل ۳- [۶- { ۲- [آیزوبرویل (۲- میثوکسی ایتیل) آمینو]
 ۲۶۸ ایتوکسی { ۴- اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] ۴- میثیل بترا مید.
- ۲۶۹ N- سیکلو برویل ۳- [۶- [۳- (دای میثیل آمینو) ۲- میثیل
 ۲۷۰ بروبوکسی] ۴- اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] ۴- میثیل بترا مید.
- ۲۷۱ N- سیکلو برویل ۴- میثیل ۳- [۶- [۴- میثیل مورفولین ۲- یل]
 ۲۷۲ میثوکسی] ۴- اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] بترا مید
- ۲۷۳ N- سیکلو برویل ۴- میثیل ۳- [۸- (۴- میثیل بیرازین ۱- یل) ۴-
 ۲۷۴ اوكسو كونيازولين ۳- (H۴) -یل] بترا مید.
- ۲۷۵ ۳- [۶- [۲- (دای میثیل آمینو) ایتوکسی ۴- اوكسو كينازولين ۳-
 ۲۸۵ (H۴) -یل] ۴- میثیل N- (۱- میثیل سیکلو برویل) بترا مید.
- ۲۸۶ ۴- میثیل N- (۱- میثیل سیکلو برویل) ۳- [۴- اوكسو ۶- (۲-
 ۲۸۷ بریدین ۱- یل ایتوکسی) کونيازولين ۳- (H۴) -یل] بترا مید.
- ۲۸۹ N- سیکلو برویل ۳- [۸- میثوکسی ۴- اوكسو كونيازولين ۳- (H۴)
 ۲۹۰ -یل] ۴- میثیل بترا مید.
- ۲۹۱ N- سیکلو برویل ۴- میثیل ۳- [۴- اوكسو ۶- [R۲] -بیرولیدین -
 ۲۹۲ ۲- یل میثوکسی] کينازولين ۳- (H۴) -یل] بترا مید.
- ۲۹۳ N- سیکلو برویل ۴- میثیل ۳- [۶- { [R۲] - ۱- میثیل بیرولیدین -
 ۲۹۴ ۲- یل] میثوکسی { ۴- اوكسو كينازولين ۳- (H۴) -یل] ۴- میثیل
 ۲۹۵ بترا مید.
- ۲۹۶ N- سیکلو برویل ۴- میثیل ۳- [۴- اوكسو ۶- (۳- تیمورفولین -
 ۲۹۷ ۴- یل بروبوکسی) کينازولين ۳- (H۴) -یل] بترا مید.

- ٢٩٨ -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣} -٣- [R٣] -٣- هيدروكسي بيروليدين -١-
- ٢٩٩ [يل] بروبوكسي { -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل
- ٣٠٠ بتراميد.
- ٣٠١ -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣- [٤- هيدروكسي بيريدين -١- يل]
- ٣٠٢ [بروبوكسي] -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.
- ٣٠٣ -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣} -٣- [٢- ميثوكسي إيثيل] (ميثيل) أمينو
- ٣٠٤ بروبوكسي { -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.
- ٣٠٥ -N سيكلو بروبييل -٣- [٦-] -٣} -٣- [٣- فيوريك ميثيل] (ميثيل) أمينو
- ٣٠٦ بروبوكسي { -٤- أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -٤- ميثيل بتراميد.
- ٣٠٧ -٣- [٦-] -٣} -٣- [(سيكلو بيوتيل ميثيل) (ميثيل) أمينو] بروبوكسي { -٤-
- ٣٠٨ أو كسو كينازولين -٣- (H٤) -يل] -N- سيكلو بروبييل -٤- ميثيل بتراميد.
- ٣٠٩ أو ملح منها مقبول من الناحية الصيدلانية.

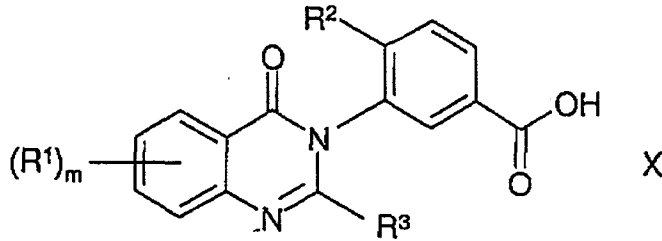
- ١ ١٤- عملية لتحضير مركب الصيغة العامة I وفقا للعنصر ١، أو ملح منه مقبول
- ٢ من الناحية الصيدلانية، وتشتمل العملية على:
- ٣ تفاعل -N- فينيل -٢- أمينو بتراميد ذو الصيغة العامة II



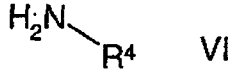
- ٥ مع حامض كربوكسيلي له الصيغة العامة III أو مع مشتق تفاعلي منه.



- ٧ حيث بما تم تعريف المجموعات المتغيرة في عنصر الحماية ١ وحيث تتم حماية أية
٨ مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر، و:
٩ إزالة أية مجموعات حامية؛ و
١٠ اختياريا تكوين ملح مقبول صيدلانيا.
١١ (ب) تفاعل حمض كربوكسيلى له الصيغة X أو مشتق منشط منه كما سبق تعريفه
١٢ من قبل،



١٣ مع أمين له الصيغة VI،



- ١٤
١٥ تحت ظروف تكوين رابطة أمين قياسية كما سبق تعريفها من قبل، حيث بما
١٦ تكون المجموعات المتغيرة كما تم تعريفها في عنصر الحماية ١ وتتم حماية أية
١٧ مجموعة وظيفية إذا لزم الأمر، و
١٨ إزالة أية مجموعة حامية؛ و
١٩ اختياريا تكوين ملح مقبول صيدلانيا.
٢٠

- ١ -١٥ تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج أمراض تسببها السيتوكينات،
٢ وتشتمل التركيبة على مركب الصيغة العامة I كما ورد في أى من عناصر الحماية
٣ من رقم (١) إلى رقم (١٠)، أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية،
٤ وذلك بالترافق معه مادة مخففة أو مادة ناقلة مقبولة من الناحية الصيدلانية.

- ١ -١٦ مركب الصيغة العامة I كما ورد في أى من عناصر الحماية (١) إلى (١٣)،

- ٢ أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية، وذلك للاستخدام في طريقة لعلاج
٣ جسم الانسان أو الحيوان.
- ١ ١٧- طريقة لعلاج أمراض أو حالات مرضية تسببها السيتوكينات، وتشتمل
٢ الطريقة على اعطاء كائن في ذوى الدم الحار كمية فعالة من مركب الصيغة
٣ العامة I الذى ورد في أى من عناصر الحماية (١) إلى (١٣)، أو ملح منه مقبول
من الناحية الصيدلانية.
- ١ ١٨- طريقة لعلاج مرض أو حالة مرضية تسببها السيتوكينات، وتشتمل الطريقة
٢ على إعطاء الكائن من ذوى الدم الحار والذى بحاجة إلى العلاج كمية مثبطة
٣ للسيتوكين من مركب الصيغة العامة I الذى ورد في أى من عناصر الحماية (١)
٤ إلى (١٣)، أو ملح منه مقبول صيدلانيا.
- ١ ١٩- طريقة لعلاج مرض أو حالة مرضية يسببها إنتاج أو تأثير السيتوكينات،
٢ وتشتمل الطريقة على اعطاء الكائن من ذوى الدم الحار الذى بحاجة إلى العلاج
٣ كمية مثبطة للسيتوكين من مركب الصيغة العامة I الذى ورد في أى من عناصر
٤ الحماية (١) إلى (١٣)، أو ملح منه مقبول صيدلانيا.
- ١ ٢٠- طريقة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، أو الربو، أو مرض الانسداد
٢ الرئوى المزمن، أو المرض الالتهابى المعوى، أو التصلب المتعدد، أو الإيدز (AIDS)،
٣ أو الصدمة الانتانية، أو فشل القلب الاحتقانى، أو مرض القلب الناتج عن فقر الدم
٤ الموضوعى الاحتباسى، أو داء الصدفية، وتشتمل الطريقة على اعطاء الكائن من
٥ ذوى الدم الحار كمية فعالة من مركب الصيغة العامة I الذى ورد في أى من
٦ عناصر الحماية (١) إلى (١٣)، أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية.

- ١ -٢١- مركب الصيغة العامة I كما رود في أى من عناصر الحماية (١) إلى
٢ (١٣)، أو ملح منه مقبول صيدلانيا، للاستخدام في تصنيع دواء.
- ١ -٢٢- مركب الصيغة العامة I كما ورد في أى من عناصر الحماية (١) إلى (١٣)،
٢ أو ملح منه مقبول صيدلانيا، للاستخدام في تصنيع دواء لعلاج حالات مرضية
٣ تسببها السيتوكينات.
- ١ -٢٣- استخدام مركب الصيغة العامة I الذى ورد في أى من عناصر الحماية
٢ (١) إلى (١٣)، أو ملح منه مقبول صيدلانيا، وذلك لتصنيع دواء يستخدم في
٣ علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، أو الربو، أو مرض الانسداد الرئوى المزمن،
٤ أو المرض الالتهابى المعوى، أو التصلب المتعدد، أو الإيدز (AIDS)، أو الصدمة
٥ الانتانية، أو فشل القلب الاحتقانى، أو مرض القلب الناتج عن فقر الدم الموضعى
الاحتباسى، أو داء الصدفية.