



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٢٥٤٣

[45] تاريخ المنح: ١٤٣١/١٢/٢٥ هـ

الموافق: ٢٠١٠/١٢/٠١ م

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: US ٦٠/٢٥٩,٨٦٩ ٢٠٠٦/١٢/٠٨ م [51] التصنيف الدولي (IPC⁸): C07D 9/10, A61K 31/454 [56] المراجع: WO ٢٠٠٥١١٥٩٩٠ ٢٠٠٥/١٢/٠٨ م WO ٢٠٠٦٠٤٦٥٧٥ ٢٠٠٦/٠٥/٠٤ م US ٦٢٣٥٧٢٨ ٢٠٠١/٠٥/٢٢ م WO ٩٨٤٣٩٧٠ ١٩٩٨/١٠/٠٨ م اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي	[72] اسم المخترع: تيجي كيمورا، كوكي كاوانو، نوريتاكا كيتازاوا، نوبواكي ساتو، توشييهيكو كانو، كويتشي إيتو، مامورو تاكاشي، أكيو كوشيدا [73] مالك البراءة: إيساي آر أند دي منجمت كو.، ليمتد عنوانه: ٦- ١٠ كويشيكاوا ٤- تشوم، بنكيو-كو، طوكيو، اليابان جنسيته: يابانية [74] الوكيل: ناصر علي كدسة [21] رقم الطلب: ٧٢٨٠٤٠٣ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٨/٠٧/١١ هـ الموافق: ٢٠٠٧/٠٧/٢٥ م
--	--

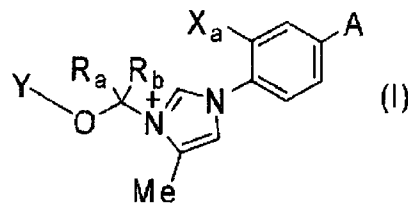
[54] اسم الاختراع: ملح رباعي لمركب سيناميد

Quaternary salt of cinnamide compound

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير أنسب ملح رباعي

لمركب cinnamide. تمثل الصيغة (١) الملح الرباعي:

[[الصيغة 1]]



حيث Ra و Rb يعني كل منهما مجموعة alkyl C1-6،

Xa تعنى مجموعة methoxy أو ذرة fluorine Y، تعنى

مجموعة phosphono، و A تعنى مشتق cyclic lactam.

عدد عناصر الحماية (٢٤)

ملح رباعي لمركب سيناميد

QUATERNARY SALT OF CINNAMIDE COMPOUND

الوصف الكاملخلفية الاختراع

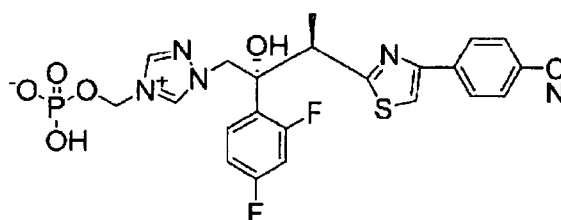
- يتعلق الاختراع الحالي بعقاقير أولية (prodrugs) جديدة لمركبات cinnamide وبعقاقير (drugs) تحتويها كمقومات نشطة (active ingredients). إن العقاقير الأولية والعقاقير مفيدة لعلاج الأمراض التي تسببها المادة النشوانية β (amyloid β) (يشار إليها هنا فيما بعد بـ $A\beta$)، تتمثل بمرض Alzheimer، وهي مناسبة للإعطاء المعوي أو عن طريق غير معوي. بصفة خاصة أكثر، يتعلق الاختراع الحالي بعقاقير أولية جديدة لمركبات cinnamide، بأملاح مقبولة فارماكولوجيا (pharmacologically acceptable salts) منها، وبعقاقير (drugs) تحتويها كمقومات نشطة، حيث تزداد قابلية ذوبان مركب cinnamide بتحويل جزء (moiety) imidazole من جزيئات (molecules) مركب cinnamide إلى شكل quaternary salt.
- ١٠ إن بروتينات $A\beta$ ($A\beta$ proteins)، التي هي نواتج أيض (metabolites) بروتينات نذير نشواني (amyloid precursor proteins) (يشار إليها هنا لاحقا بـ APP)، يعتقد أنها تدخل بدرجة كبيرة في تغيير أو تقشر خلايا العصب وأيضا في ظهور العته. إن المكونات الرئيسية لبروتينات $A\beta$ هي $A\beta 40$ تتكون من ٤٠ amino acids و $A\beta 42$ بها ٢ من amino acids بالإضافة إلى ذلك عند النهاية C من $A\beta 40$. إن $A\beta 40$ و $A\beta 42$ تراكمية للغاية وهي مكونات رئيسية لطبقات الشيخوخة (senile plaques). بالإضافة إلى ذلك، فمن المعروف أن الطفرة (mutation) في APP، أو جين senilin الأولي، الملحوظة في مرض Alzheimer الوراثي، تزيد كميات $A\beta 40$ و $A\beta 42$. لذلك، فإن المركب الذي يمكن أن يثبط تخليق $A\beta 40$ و $A\beta 42$ من APP متوقع كعامل علاجي (therapeutic agent) أو عامل مانع (preventive agent) للأمراض التي تسببها $A\beta$ ، مثل مرض Alzheimer. لقد اكتشف المخترعون الحاليون مركبات cinnamide كمركبات غير ببتيد (non-peptide) تثبط تخليق $A\beta 40$ و $A\beta 42$ ولها نشاط عقار ممتاز (على سبيل المثال، طلب براءة الاختراع العالمية رقم WO05/115990).
- ٢٠ بصفة عامة، في بعض المركبات، تتحدد الفائدة بالعقار بقابلية ذوبانه القليلة في الماء. على سبيل المثال، من المعروف على نطاق كبير أن بعض مركبات azole، التي هي عوامل

مشهورة مضادة للفطريات، لها قابلية ذوبان قليلة في الماء ولذلك لا يمكن استخدامها كعوامل للإعطاء عن طريق غير معوي.

إن طريقة لحل هذه المشكلة معلنة في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٦٢٣٥٧٢٨، على سبيل المثال. طبقا لهذا، يمكن زيادة قابلية ذوبان عامل azole المضاد للفطريات في الماء بارتباط مجموعة phosphonoxymethyl مع جزء azole. بالإضافة إلى ذلك، فإن العقاقير الأولية التي بها مجموعة phosphonoxymethyl مشابهة أو مشتقات (derivatives) من ذلك المتمثلة بالصيغة التالية معلن عنها في:

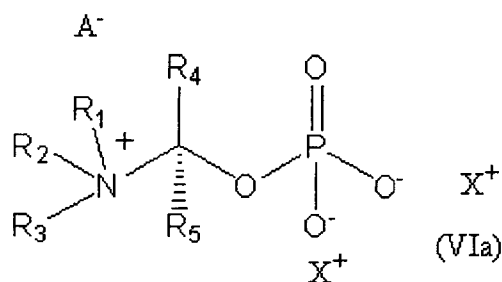
Yasutsugu Ueda and 21 others, Phosphonomethyl Prodrugs of the Broad Spectrum antifungal Azole, Ravuconazole: Synthesis and Biological Properties. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003, 13, 3669-3672.

[الصيغة 1]



بالإضافة إلى ذلك، فقد أعلن فريق عمل البروفيسر Stella Valentino من جامعة Kansas في النشرة العالمية رقم WO99/33846 (عناصر الحماية، صفحة ٤٨، السطور من ٣ إلى ١٠) عن المركب المتمثل بالصيغة (VIa)،

[الصيغة 2]

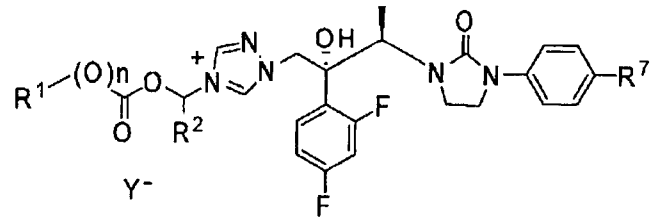


حيث يمثل R1، R2 و R3 بدائل (substituents) تحتوي على amine الثالثي أو الثانوي للمركب الأصلي، و R4 و R5 هما متخلفان (residues) عضويان (organic) أو غير عضويين (inorganic). إن هذا المركب موصوف عامة بأن له anion خارجي (أ) ملازم لمركز amine quaternary و cation خارجي ملازم لشحنة anionic مزدوجة phosphate (من صفحة ١٨،

سطر ٢٨ إلى صفحة ٢٤، سطر ١١ في الموصفة). من بين تلك المركبات، هناك أمثلة لمركبات طبية بها quaternary amine مصنفة كأنواع aromatic موضحة في الموصفة من الصفحة ٢٢، سطر ١ إلى الصفحة ٢٣ سطر ٣. تتضمن الأمثلة الموضحة، على سبيل المثال، miconazole به مجموعة imidazolyl.

٥ على أية حال، فإن هذه النشرة تفتقد أي إعلان سواء عن المركبات الموضحة أو عن المركبات الموصوفة لأمثلة لمشتق cinnamide يحتوي على مجموعة imidazolyl، التي هي سمة مميزة للاختراع الحالي، وتفشل في سواء الكشف عن أو اقتراح المركب المطابق للاختراع الحالي.

بالإضافة إلى ذلك، في النشرة العالمية رقم WO98/43970، فإن المركبات، على سبيل المثال، المتمثلة بالصيغة التالية معلن عنها كعقاقير أولية لمركبات مضادة للفطريات، [الصيغة 3]



حيث يرمز R1 إلى مجموعة alkyl، إلخ، يرمز R2 إلى ذرة hydrogen، مجموعة alkyl، إلخ، ويرمز R7 إلى مجموعة triazolyl، مجموعة tetrazolyl، إلخ.

١٥ حسب الوصف أعلاه، على الرغم من تسجيل العقاقير الأولية للـ quaternary ammonium لعواملazole المضادة للفطريات، فلم يتم تسجيل العقاقير الأولية للـ quaternary salt لمشتقات phenylimidazole الملحوظة شيوعاً في بناء مركب cinnamide.

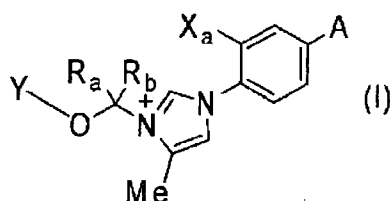
الوصف العام للاختراع

٢٠ حسب الوصف أعلاه، فإن مركبات cinnamide التي تثبط تخليق Aβ40 و Aβ42 من APP متوقعة كعوامل علاجية أو مانعة للأمراض التي تسببها Aβ، مثل مرض Alzheimer. بمعنى أن، العقاقير الأولية لمركبات cinnamide التي تزداد فائدتها إضافياً كعقاقير بزيادة قابلية الذوبان في الماء هي مركبات متوقعة.

لذلك، فإن غرض الاختراع الحالي هو توفير عقار أولي لمركب cinnamide وعقار يحتويه كمقوم نشط، حيث تزداد قابلية الذوبان في الماء لمركب cinnamide، وتزداد بالإضافة إلى ذلك فائدة مركب cinnamide كعقار.

قام المخترعون حالياً بإجراء دراسات مكثفة ووجدوا أن قابلية ذوبان مركب cinnamide في الماء قد يتم تحسينها بصورة جيدة عن طريق إدخال quaternary salt إلى جزء (moiety) imidazole من جزيء (molecule) مركب cinnamide. بذلك، يكتمل الاختراع الحالي. يوفر الاختراع الحالي (١) مركب تمثله الصيغة (I) أو ملحه المقبول دوائياً:

٥ [الصيغة 4]



حيث:

Ra و Rb يكونوا متماثلين أو مختلفين و يعني كل منهما ذرة hydrogen أو مجموعة

C1-6 alkyl

١٠ Xa تعني مجموعة methoxy أو ذرة fluorine.

Y تعني -CO-(O)n-Rc•Ma-، حيث تعني Rc مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة

aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو، مجموعة aromatic heterocyclic

ذات ٥-١٤ عضو، مجموعة aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو،

أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥-١٤ عضو والتي يمكن استبدالها مع

١٥ ١ إلى ٥ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A1، يكون n هو صفر أو

١، و-Ma تعني anion، -P(=O)(ORd)2•Ma-، حيث Rd تعني مجموعة C1-6 alkyl

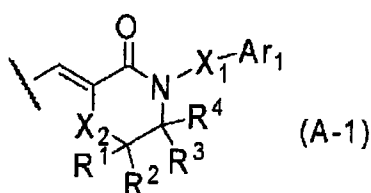
والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2،

و-Ma تعني anion، -P(=O)(OH)2•Ma-، حيث Ma تعني anion، -P(=O)(-O-)(OH)، أو

-P(=O)(-O-)(-O-•Mb+)، حيث Mb+ تعني cation؛

٢٠ A تمثل بالصيغة (A-1):

[الصيغة 5]



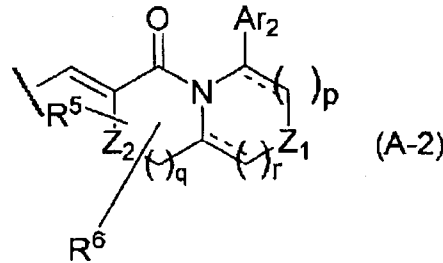
حيث:

(أ) R1، R2، R3 و R4 تكون مماثلة أو مختلفة تعني كل منهما ذرة hydrogen أو مجموعة X1، C1-6 alkyl تعني مجموعة C1-6 alkylene والتي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ hydroxy أو مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ مجموعات hydroxy، X2 تعني ذرة oxygen أو مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٢ مجموعات C1-6 alkyl، و Ar1 تعني -X1-a-Ar1-a، حيث Ar1-a يعني حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥-١٤ عضو والتي تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، و-X1 تعني a رابطة فردية أو ذرة oxygen؛ أو

(ب) R1، R2، R3، R4 و X2 تكون مماثلة كما هو موصوف أعلاه، و-Ar1-X1 تعني مجموعة C3-8 cycloalkyl والتي لها مجموعة methylene يمكن استبدالها مع ذرة oxygen مكثفة مع حلقة benzene يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، أو

A تمثل بالصيغة (A-2):

[الصيغة 6]



حيث تعني رابطة فردية أو رابطة مزدوجة، Ar2 تعني حلقة aromatic heterocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، وتكون R5 و R6 مماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما بديل منتقى من مجموعة بديل A2؛ Z1 و Z2 تكون مماثلة أو مختلفة وتعني كل منهما مجموعة methylene أو vinylene والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٢ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، ذرة oxygen، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع C1-6 alkyl أو مجموعة C1-6 acyl، وتكون p، q و r مماثلة أو مختلفة وتعني كل منهم عدد من صفر إلى ٢، حيث:

تحتوي مجموعة بديل A1 على (١) مجموعات hydroxy، (٢) مجموعات cyano، (٣) مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٤) مجموعات C1-6 alkoxy التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل منتقاة من مجموعة تحتوي على ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٥) مجموعات amino التي يمكن أن تستبدل كل منها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ أو ٣ من ذرات halogen، (٦) مجموعات carbamoyl التي يمكن استبدال كل منها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl التي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٧) مجموعات carboxyl، (٨) مجموعات pyridinyl، (٩) مخلفات سكر، و

تحتوي مجموعة بديل A2 على (١) ذرات halogen، (٢) مجموعات hydroxy، (٣) مجموعات cyano، (٤) مجموعات C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٦) مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى من مجموعة تشمل ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C1-6 alkoxy، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعات C1-6 alkoxy التي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى من مجموعة تشمل ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعات amino والتي يمكن استبدال كل منهما مع ١ أو ٢ مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، و (٩) مجموعات carbamoyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ من ذرات halogen.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً: ٢٠

(٢) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني Xa مجموعة

methoxy؛

(٣) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني Xa ذرة fluorine؛

(٤) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث

تعني Y $-P(=O)(OH)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Ma- تعني anion، $-P(=O)(-O-)(OH)$ ، أو

$-P(=O)(-O-)(-O \cdot Mb+)$ ، حيث Mb+ تعني cation؛

٥) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني Ar1 حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة تتنقى من مجموعة بديل A2 المذكورة سابقاً؛

٥) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني Ar1 مجموعة phenyl أو pyridinyl التي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة تتنقى من مجموعة بديل A2 المذكورة سابقاً؛

٧) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني Ar1 مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl، أو مجموعة phenyl أو pyridinyl التي تم استبدالها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛ ١٠

٨) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني X1 $=CH-CH(OH)-R7$ ، حيث R7 تعني مجموعة C1-6 alkyl؛

٩) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني X2 مجموعة methylene؛

١٠) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تعني X2 مجموعة ذرة oxygen؛ ١٥

١١) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تكون Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما ذرة oxygen أو مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، تكون R5 و R6 متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة C1-6 alkyl، ذرة halogen، أو ذرة hydrogen؛ ٢٠

١٢) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تكون Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p، q و r تكون ١؛ ٢٥

١٣) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تكون Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢

من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p و q تكون ١،
تكون r صفر؛

١٤) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تعني Z1 مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، بينما تعني Z2 ذرة oxygen، وكل من p، q و r تكون ١؛ ٥

١٥) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تعني Z1 ذرة oxygen، وتعني Z2 مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p، q و r تكون ١؛

١٦) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تعني Z1 ذرة oxygen، وتعني Z2 ذرة oxygen، وكل من p، q و r تكون ١؛ ١٠

١٧) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تعني Ar2 مجموعة phenyl التي تستبدل مع ١ إلى ٣ من ذرات halogen؛

١٨) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١١)، حيث تعني Ar2 مجموعة phenyl التي تستبدل مع ٢ أو ٣ من ذرات halogen.

١٩) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، حيث تكون R5 و R6 متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، وذرات hydrogen؛ ١٥

٢٠) المركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه (١)، والذي ينتقى من المجموعة التالية المكونة من:

- ٢٠
- 1) 3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 2) 1-acetoxymethyl-3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-3H-imidazol-1-ium iodide,
- ٢٥
- 3) 3-{4-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,

- 4) 3-[2-fluoro-4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]phenyl]-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 5) 3-{2-methoxy-4-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ٥
- 6) 3-{4-{(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium chloride,
- 7) 3-{4-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-(6E)-ylidene methyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ١٠
- 8) 3-{4-{(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-fluorophenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ١٥
- 9) 3-{2-methoxy-4-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 10) 3-{2-methoxy-4-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido [2,1-c][1,4]oxazin-(7E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ٢٠
- 11) 3-{4-{(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 12) 3-{4-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydroquinolizin-(3E)-ylidene methyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ٢٥

- 13) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro[1,4]-oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,
- 14) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino [3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxy phenyl}-5-methyl-1-
phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, ٥
- 15) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,
- 16) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4] oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, and ١٠
- 17) 3-{4-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro [1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate; ١٥

(٢١) إن المركب طبقا لما أعلاه (١)، يختار من المجموعة التالية المتكونة من:

- 1) 1-{4-[(E)-{1-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene} methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate,
- 2) 1-{4-[(E)-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene} methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-
iumethyl monohydrogen phosphate, ٢٠
- 3) 1-{2-fluoro-4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene} methyl]phenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate,
- 4) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro indolizin-6(5H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate, ٢٥

- 5) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 6) 1-(4-{(E)-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-6(5H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۵
- 7) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-fluorophenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 8) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۱۰
- 9) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7(6H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۱۵
- 10) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 11) 1-(4-{(E)-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۲۰
- 12) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 13) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۲۵

- 14) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate,
- 15) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, and
- 16) 1-(4-{(Z)-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate;
- ١٠ (٢٢) عقار يحتوي على مركب أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً لما ذكر أعلاه من (١) إلى (٢١) كمقوم نشط.
- (٢٣) العقار وفقاً لما ذكر أعلاه (٢٢)، حيث يكون العقار عامل وقائي أو علاجي لمرض يسببه beta-نشواني؛ و
- (٢٤) العقار وفقاً لما ذكر أعلاه (٢٣)، حيث يكون المرض الذي يسببه beta-نشواني هو مرض Alzheimer، العته الشيخوخي، عرض Down، أو النشوانية (amyloidosis).
- ١٥ إن المركب الممثل في الصيغة (I) أو ملحه المقبول دوائياً وفقاً للاختراع الحالي عقار أولي لمركب cinnamide الذي تزيد فيه قابلية الذوبان في الماء بتحويل جزء imidazole من جزيء مركب cinnamide إلى شكل quaternary salt. يمكن تحويل العقار الأولي إلى مركب cinnamide نشط في المعمل أو في الجسم ويكون مركب جديد لم يتم الكشف عنه في أي من الأدبيات ويكون مفيد جداً كعامل وقائي أو علاجي للمرض الذي يسببه Aβ.
- ٢٠ سوف يتم الآن وصف معاني الرموز والمصطلحات والخ، المستخدمة في هذه المواصفة، كما سيتم تفصيلاً وصف الاختراع الحالي.
- حيث، أحياناً الصيغة التركيبية لمركب تمثل isomer معين ملائم للوصف. على الرغم من أن مركبات الاختراع الحالي قد تشمل كل isomers الممكنة، مثل isomers هندسية (geometric) ممكنة بنائياً، isomers بصرية (optical) متولدة من وجود carbons غير متماثلة (asymmetric)، stereoisomers، tautomers، وخططات من isomers، ولا تكون مقصورة على الصيغ المستخدمة لملائمة الوصف، وقد تكون إما من اثنين isomer أو خليط من كلا
- ٢٥

isomers. لذلك، فإن مركبات الاختراع الحالي قد تكون أما مركبات نشطة بصرياً (optically active) لها ذرة carbon غير متماثلة في جزيئاتهم أو racemates الخاصة بهم، ولا تكون المركبات مقيدة بأحدهما ولكنها تكون مشتملة على كلاهما. بالإضافة إلى ذلك، قد تعرض مركبات من الاختراع الحالي polymorphism متبلورة (crystalline)، ولكنها بطريقة مماثلة لا تكون قاصرة على أي منهما ولكنها قد تكون في أي من هذه الأشكال البلورية، أو توجد كخليط من شكلين بلورين أو أكثر، أو قد تكون أشكال غير متبلورة. و قد توجد مركبات الاختراع الحالي أيضا في أشكال لا مائية (anhydrous) أو أشكال ذائبة (solvated).

يشير المصطلح "مرض يسببه Aβ (diseases caused by Aβ)" إلى تشكيلة كبيرة من الأمراض مثل مرض Alzheimer، انظر، على سبيل المثال:

Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), p.10417-10422; Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron, 2003, May 22, 38(4), p.547-554; Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), 4693-4697; Glenner GG and another, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), 885-890; Masters CL, and six others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proceeding National Academy of Science USA, 1985, June, 82(12), 4245-4249; Gouras GK, and 11 others, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain. American journal of pathology, 2000, Jan, 156(1), 15-20; Scheuner D, and 20 others, Secreted amyloid β-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), 864-870; Forman MS, and four others,

Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells. The journal of biological chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), 32247-32253,
عته الشيخوخة، انظر، على سبيل المثال:

Blass JP, Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research, 2001, Dec 1, 66(5), 851-856,

العتة الأمامي الصدغي، انظر، على سبيل المثال:

Evin G, and 11 others, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia. Neuroreport, 2002, Apr 16, 13(5), 719-723, ١٠
مرض Pick، انظر، على سبيل المثال:

Yasuhara O, and three others, Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease, Neuroscience Letters, 1994, Apr 25, 171(1-2), p.63-66,

عرض Down، انظر، على سبيل المثال: ١٥

Teller JK, and ten others, Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome, Nature Medicine, 1996, Jan, 2(1), 93-95;
Tokuda T, and six others, Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 and A β 1-42(43) are elevated in Down's syndrome, Annals of Neurology, 1997, Feb, 41(2), 271-273, ٢٠

الاعتلال الوعائي النشواني المخي، انظر، على سبيل المثال:

Hayashi Y, and nine others, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain. Brain Research, 1998, Apr 13, 789(2), 307-314; Barelli H, and 15 others, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases. Molecular Medicine, ٢٥

1997, Oct. 3(10), 695-707; Calhoun ME, and ten others, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Proceeding National Academy of Science USA, 1999, Nov 23, 96(24), 14088-14093; and Dermaut B, et al, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, Brain, 2001, Dec, 124(12), 2383-2392,

النزيف المخي الوراثي مع تكوين وترسيب نشواني (من نوع Dutch)، انظر، على سبيل المثال:

Crass P. and nine others, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala --> Gly mutation. Acta Neuropathologica (Berl), 1998, Sep, 96(3), 253-260; Herzig MC, and 14 others, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. Nature Neuroscience, 2004, Sep, 7(9), 954-960; van Duinen SG, and five others, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease. Proceeding National Academy of Science USA, 1987, Aug, 84(16), 5991-5994; Levy E, and eight others, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, Science, 1990, Jun 1, 248(4959), 1124-1126,

خلل إدراكي، انظر، على سبيل المثال:

Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment. Neurobiology of Aging, 2002, Jan-Feb, 23(1), 55-58,

اضطراب الذاكرة واضطراب التعلم، انظر، على سبيل المثال:

Vaucher E, and five others, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes. Experimental Neurology, 2002 Jun, 175(2), 398-406; Morgan D, and 14 others, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. Nature, 2000 Dec 21-28, 408(6815), 982-985; Moran PM, and three others, Age-related learning deficits in

transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein. Proceeding National Academy of Science USA, 1995, June 6, 92(12), 5341-5345,

التكوين والترسيب النشواني، فقر دم موضعي مخي، انظر، على سبيل المثال:

Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Jan-Feb, 23(1). 55-58; Koistinaho M, and ten others, β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation. Proceeding National Academy of Science USA, 2002, Feb 5, 99(3), 1610-1615; Zhang F, and four others, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein. The journal of neuroscience, 1997, Oct 15, 17(20), p.7655-7661,

العتة الوعائي الدموي، انظر، على سبيل المثال:

Sadowski M, and six others, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurochemical Research, 2004, Jun, 29(6), 1257-1266,

الشلل البصري (شلل عضلة العين)، انظر، على سبيل المثال:

O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), 1108-1110,

والتصلب المتعدد، انظر، على سبيل المثال:

Gehrmann J, and four others, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, Glia, 1995, Oct, 15(2), 141-51; Reynolds WF, six others, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease. Experimental Neurology, 1999, Jan, 155(1), 31-41,

إصابة رضية للرأس، تلف دماغي، انظر، على سبيل المثال:

Smith DH, and four others, Protein accumulation in traumatic brain injury.

NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), 59-72,

العَمَمَ الحركي، انظر، على سبيل المثال:

Matsubara-Tsutsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1

mutation in familial early onset dementia. American journal of Medical Genetics,

2002, Apr 8, 114(3), p.292-298,

مرض prion، الاعتلال العصبي النشواني الوراثي، مرض التكرار الثلاثي، انظر، على سبيل المثال:

Kirkitadze MD, et al, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other

neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies. Journal of

Neuroscience Research, 2002, Sep 1, 69(5), 567-577; Evert BO, and eight others,

Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and

spinocerebellar ataxia type 3 brains. The Journal of Neuroscience, 2001, Aug 1,

21(15), 5389-5396; Mann DM, and another, Deposition of amyloid(A4) protein

within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease

and Down's syndrome. Neuroscience Letters, 1990, Feb 5, 109(1-2), 68-75,

مرض Parkinson، انظر، على سبيل المثال:

Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer

Neurodegeneration. Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), 183-193,

عته مع أجسام Lewy، انظر، على سبيل المثال:

Giasson BI, and two others, Interactions of amyloidogenic proteins. NeuroMolecular

Medicine, 2003, 4(1-2), 49-58; Masliah E, and six, β -amyloid peptides enhance α -

synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking

Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Proceeding National Academy of

Science USA, 2001, Oct 9, 98(21), p.12245-12250; Barrachina M, and six others,

Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is

accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz

protease inhibitor. *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), 253-260;
 Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer
 Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), 183-193,
 معقد الشلل الرعاش - العته (PDC)، انظر، على سبيل المثال:

Schmidt ML, and six others, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral
 sclerosis/ parkinsonism-dementia complex contain species of A β similar to those
 found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging. *Acta*
Neuropathologica (Berl), 1998, Feb, 95(2), 117-122; Ito H, and three others,
 Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in
 parkinsonism-dementia complex on Guam. *Neuropathology and applied*
neurobiology, 1991, Oct, 17(5), 365-373,
 العته الأمامي الصدغي والشلل الرعاش المتصل بالكرموسوم ١٧ (FTDP-17)، انظر، على
 سبيل المثال:

Rosso SM, and three others, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary
 frontotemporal dementia with tau mutations. *Annals of the New York academy of*
sciences, 2000, 920, p.115-119,
 عته مع حبيبات ماصة للفضة، انظر، على سبيل المثال:

Tolnay M, and four others, Low amyloid (A β) plaque load and relative
 predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from
 Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Aug, 25(4),
 295-305,
 مرض Niemann-Pick، انظر، على سبيل المثال:

Jin LW, and three others, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of
 amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is
 associated with endosomal abnormalities. *American Journal of Pathology*, 2004,
 Mar, 164(3), 975-985,
 تصلب جانبي غير مغذي للعضلات، انظر، على سبيل المثال:

Sasaki S, and one other, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*(Berl), 1999, May, 97(5), 463-468; Tamaoka A, and four others, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of Neurology*, 2000, Aug, 247(8), 633-635; Hamilton RL, and one other, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), 515-522; and Turner BJ, and six others, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1 *Neurochemical Research*, 2004, Dec, 29(12), 2281-2286,

استسقاء الرأس، انظر، على سبيل المثال:

Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), 885-894; Silverberg GD, and four others, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Aug, 2(8), 506-511; Weller RO, and three others, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of $A\beta$ in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Apr, 903, 110-117; Yow HY, and one other, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, 149; Weller RO, and four others, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of $A\beta$ from the aging human brain.

Annals of the New York academy of sciences, 2002, Nov, 977, 162-168,

الشلل غير الكامل للنصف السفلي من الجسد، انظر، على سبيل المثال:

O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), 1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia. *American journal of Medical Genetics*,

2002, Apr 8, 114(3), 292-298; Smith MJ, and eleven others, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), 125-129; Crook R, and seventeen others, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nature Medicine*, 1998, Apr; 4(4), 452-455,

٥

الشلل المتنامي فوق النووي (PSP)، انظر، على سبيل المثال:

Barrachina M, and six others, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor. *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), 253-260; Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), 183-193,

١٠

النزيف المخي، انظر، على سبيل المثال:

Atwood CS, and three others, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply. *Brain Research Reviews*, 2003, Sep, 43(1), 164-78; Lowenson JD, and two others, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), 3-8,

١٥

التشنج، انظر، على سبيل المثال:

Singleton AB, and thirteen others, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation. *Brain*, 2000, Dec, 123(Pt12), 2467-2474,

٢٠

الخلل الإدراكي البسيط، انظر، على سبيل المثال:

Gattaz WF, and four others, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission*, 2004, May, 111(5), 591-601; Assini A, and fourteen others, Plasma levels of amyloid β -protein

٢٥

42 are increased in women with mild cognitive impairment. Neurology, 2004, Sep 14, 63(5), 828-831,

والتصلب العصيدي، انظر، على سبيل المثال:

De Meyer GR, and eight others, Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis.

٥

Circulation Reserach, 2002, Jun 14, 90(11), 1197-1204.

تشير "مجموعة C1-6 alkyl group" إلى مجموعة alkyl خطية أو متفرعة لها ١ إلى ٦ ذرات كربون، إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة n-propyl، مجموعة i-propyl، مجموعة n-butyl، مجموعة i-butyl، مجموعة tert-butyl، مجموعة n-pentyl، مجموعة i-pentyl، مجموعة neopentyl، مجموعة n-hexyl، مجموعة 1-methylpropyl، مجموعة 1,2-dimethylpropyl، مجموعة 1-ethylpropyl، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropyl، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropyl، مجموعة 1,1,2-trimethylpropyl، مجموعة 1-methylbutyl، مجموعة 2-methylbutyl، مجموعة 1,1-dimethylbutyl، مجموعة 2,2-dimethylbutyl، مجموعة 2-ethylbutyl، مجموعة 1,3-dimethylbutyl، مجموعة 2-methylpentyl، ومجموعة 3-methylpentyl.

١٠

١٥

يشير المصطلح "مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو (6- to 14-membered aromatic hydrocarbon ring group)" إلى مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية لها ٦ إلى ١٤ ذرات كربون، ويفضل أمثلة لمجموعة تحتوي على: مجموعة phenyl، مجموعة indenyl، مجموعة naphthyl، مجموعة azulenyl، مجموعة heptalenyl، مجموعة biphenyl، مجموعة fluorenyl، مجموعة phenalenyl، مجموعة phenanthrenyl، ومجموعة anthracenyl.

٢٠

يشير مصطلح "مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (5- to 14-membered aromatic heterocyclic group)" إلى مجموعة aromatic heterocyclic أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية لها ٥ إلى ١٤ ذرات كربون وتشتمل أمثلة مفضلة لمجموعة على (١) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على nitrogen مثل مجموعة pyrrolyl، مجموعة pyridyl، مجموعة pyridazinyl، مجموعة pyrimidinyl، مجموعة

٢٥

pyrazinyl، مجموعة pyrazolinyl، مجموعة imidazolyl، مجموعة indolyl، مجموعة isoindolyl، مجموعة indoliziny، مجموعة purinyl، مجموعة indazolyl، مجموعة quinolyl، مجموعة isoquinolyl، مجموعة quinoliziny، مجموعة phthalazinyl، مجموعة cinnolinyl، مجموعة naphthyridinyl، مجموعة quinoxalinyl، مجموعة quinazolinyl، مجموعة pyrazinopyridazinyl، مجموعة pteridinyl، مجموعة imidazotriazinyl، مجموعة phenanthrolinyl، مجموعة phenacyl، مجموعة sulfur، مثل مجموعة thienyl ومجموعة benzothienyl، (٣) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على heterocyclic تحتوي على oxygen، مثل مجموعة furyl، مجموعة pyranyl، مجموعة cyclopentapyranyl، مجموعة benzofuranly، مجموعة isobenzofuranly، و (٤) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي كل منها على ذرتان مختلفتان أو أكثر منتقاة من المجموعة التي تحتوي على ذرة nitrogen، ذرة sulfur، ذرة oxygen، مثل مجموعة thiazolyl، مجموعة isothiazolyl، مجموعة benzthiazolinyl، مجموعة benzthiadiazolyl، مجموعة phenothiazinyl، مجموعة isoxazolyl، مجموعة furazanyl، مجموعة phenoxazinyl، مجموعة pyrazolooxazolyl، مجموعة imidazothiazolyl، مجموعة thienofuryl، مجموعة furopyrrrolly، مجموعة pyridooxazinyl.

يشير المصطلح "مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (6- to 14-membered non-aromatic hydrocarbon ring group)" إلى مجموعة aliphatic hydrocarbon دائرية لها ٦ إلى ١٤ ذرة carbon، وتشتمل أمثلة المجموعة على مجموعة cyclopropyl، مجموعة cyclobutyl، مجموعة cyclopentyl، مجموعة cyclohexyl، مجموعة cycloheptyl، مجموعة cyclooctyl، مجموعة spiro[3,4]octanyl، مجموعة decanyl، مجموعة indanyl، مجموعة 1-acenaphthenyl، مجموعة cyclopentacyclooctenyl، مجموعة benzocyclooctenyl، مجموعة indenyl، مجموعة tetrahydronaphthyl، مجموعة 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl، ومجموعة 1,4-dihydronaphthalenyl.

إن مصطلح "مجموعة دائرية مغايرة non-aromatic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (5- to 14-membered non-aromatic heterocyclic group)" لا يشير فقط إلى مجموعة

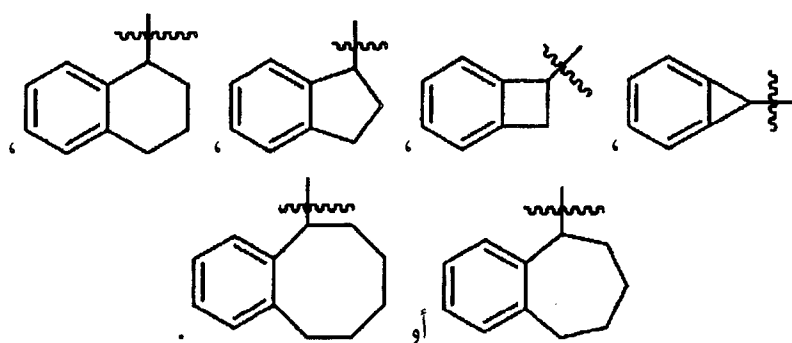
أحادية دائرية مغايرة non-aromatic ذات ٥ إلى ١٤ عضو، ولكن أيضا يشير إلى مجموعة دائرية مغايرة مشبعة مكثفة مع مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon وحلقة hydrocarbon مشبعة أو مجموعة heterocyclic مشبعة مكثفة مع مجموعة دائرية مغايرة aromatic، حيث (١) يكون عدد الذرات التي تشكل حلقة هو ٥ إلى ١٤؛ ٢) تشمل الذرات التي تشكل حلقة على ١ إلى ٥ ذرات مغايرة مثل ذرات نيتروجين، أو كسجين، و sulfur؛ و ٣) وقد تشمل الحلقة على واحد أو أكثر من مجموعات carbonyl، روابط مزدوجة، أو روابط ثلاثية. وتشتمل أمثلة المجموعة الدائرية المغايرة non-aromatic ذات ٥ إلى ١٤ عضو على حلقة azetidiny، حلقة pyrrolidiny، حلقة piperidiny، حلقة azepany، حلقة azokany، حلقة tetrahydrofurany، حلقة tetrahydropyranly، حلقة morpholinyl، حلقة thiomorpholinyl، حلقة piperazinyl، حلقة thiazolidinyl، حلقة dioxany، حلقة imidazolinyl، حلقة thiazolinyl، حلقة 1,2-benzopyranly، حلقة isochromanly، حلقة chromanly، حلقة indolinyl، حلقة isoindolinyl، مجموعة azaindany، مجموعة azatetrahydronaphthyl، مجموعة tetrahydrobenzothienyl، مجموعة 2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]thienyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepiny، مجموعة indan-1-onyl، مجموعة 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyradinyl، مجموعة 6,7-dihydro-5H-[1]pyridinyl، مجموعة 4,5,6,7-tetrahydro-bnezo[b]thienyl، مجموعة 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thienyl، مجموعة 2,3-dihydro-isoindol-1-onyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-naphthale-1-onyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-onyl، ومجموعة 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxapiny.

يشير المصطلح "مجموعة C1-6 alkylene group" إلى مجموعة alkylene لها ١ إلى ٦ ذرات كربون، وتتضمن الأمثلة على المجموعة مجموعة methylene، مجموعة ethylene، مجموعة propylene، مجموعة butylene، ومجموعة pentylene.

يشير المصطلح "مجموعة C1-6 acyl group" إلى المجموعة التي فيها ذرة الهيدروجين لمجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون تستبدل مع مجموعة carbonyl، وتتضمن الأمثلة على مجموعة C1-6 acyl مجموعة acetyl، مجموعة propionyl، ومجموعة butynyl.

يشير المصطلح "مجموعة" cycloalkyl C3-8 مكثفة مع حلقة benzene
(C3-8 cycloalkyl group condensed with a benzene ring) إلى، على سبيل المثال،
مجموعة متمثلة في الصيغ التالية:

[الصيغة 7]

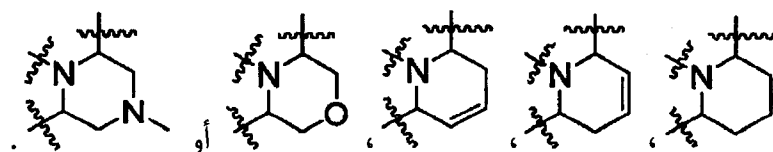


في هذه الصيغ، قد تستبدل حلقة benzene مع ١ إلى ٣ بدائل متماثلة أو مختلفة
منتقاة من مجموعة البديل A2 أدناه، وقد تستبدل مجموعة methylene واحدة من مجموعة C3-
8 cycloalkyl مع ذرة أوكسجين.

١٥

في الصيغة (A-2) المذكورة سابقاً، يشير المصطلح "يرمز Z1 إلى مجموعة methylene،
مجموعة vinylene، أو ذرة أوكسجين، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع مجموعة
C1-6 alkyl أو مجموعة acyl C1-6 إلى بناء حلقي يحتوي على مجموعة methylene،
مجموعة vinylene، ذرة أوكسجين، أو مجموعة imino. يمكن إيضاح البناء الحلقي على وجه
التحديد، على سبيل المثال، بواسطة الصيغ التالية:

[الصيغة 8]



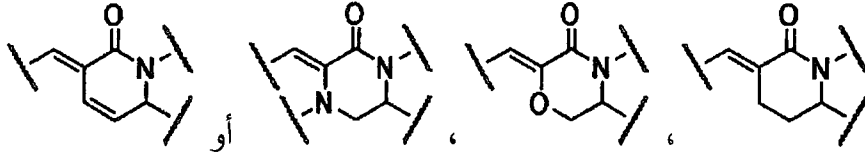
في هذه الصيغ، قد تستبدل كل من مجموعة methylene ومجموعة vinylene من البناء
الحلقي مع بديل أو بديلين متماثلين أو مختلفين منتقى من مجموعة البديل A2.

٢٥

في الصيغة (A-2)، يشير المصطلح "يرمز Z2 إلى مجموعة methylene، مجموعة
vinylene، أو ذرة أوكسجين، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl أو
مجموعة acyl C1-6 إلى بناء حلقي يحتوي على مجموعة methylene، مجموعة vinylene،

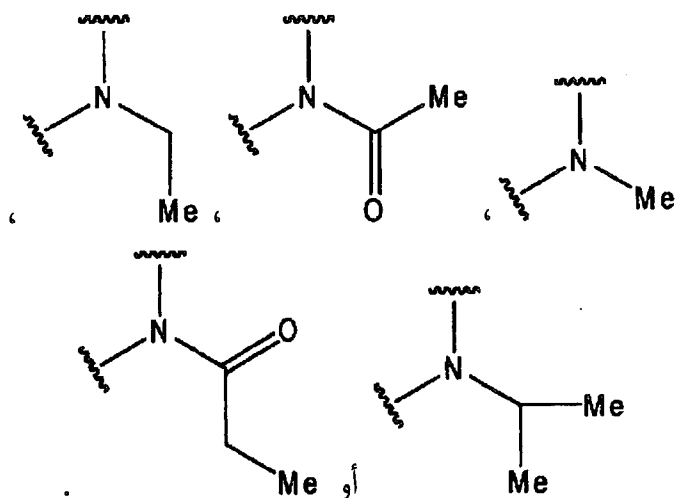
٥ ذرة أوكسجين، أو مجموعة imino. يمكن إيضاح البناء الحلقي على وجه التحديد، على سبيل المثال، بواسطة الصيغ التالية:

٥ [الصيغة 9]



١٠ في هذه الصيغ، قد تستبدل كل من مجموعة methylene ومجموعة vinylene من البناء الحلقي مع بديل أو بديلين متماثلين أو مختلفين منتقى من مجموعة البديل A2. في الصيغة (A-2)، عندما يرمز Z_1 أو Z_2 إلى "مجموعة imino التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl أو مجموعة C1-6 acyl"، يمكن إيضاح إضافيا على وجه التحديد جزء مجموعة imino، على سبيل المثال، بواسطة الصيغ التالية:

١٥



تحتوي مجموعة البديل A1 على (١) مجموعات hydroxy، (٢) مجموعات cyano، (٣) مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٤) مجموعات C1-6 alkoxy التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل منتقاة من المجموعة المتكونة من ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، ومجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٥) مجموعات amino التي قد تستبدل كل منها مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٦) مجموعات carbamoyl التي قد تستبدل كل منها مع مجموعة أو مجموعتين alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٧) مجموعات carboxyl، (٨) مجموعات pyridinyl، و (٩) متخلفات سكر (sugar residues)؛ و ٣٠

تحتوي مجموعة البديل A2 على (١) ذرات halogen، (٢) مجموعات hydroxy، (٣) مجموعات cyano، (٤) مجموعات C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٦) مجموعات C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C1-6 alkoxy، ومجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعات C1-6 alkoxy التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، ومجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعات amino التي قد تستبدل كل منها مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، ٣٥

و(٩) مجموعات carbamoyl التي قد تستبدل كل منها مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen.

هنا، فإن المصطلح "ذرة halogen" يشير إلى ذرة fluorine، chlorine، bromine، أو iodine، ويفضل ذرة fluorine، chlorine، أو bromine.

٥ إن المصطلح "مجموعة C3-8 cycloalkyl" يشير إلى مجموعة cyclic alkyl لها من ٣ إلى ٨ ذرات كربون، والأمثلة المفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة cyclopropyl، مجموعة cyclobutyl، مجموعة cyclopentyl، مجموعة cyclohexyl، مجموعة cycloheptyl، ومجموعة cyclooctyl.

١٠ إن المصطلح "مجموعة C3-8 cycloalkoxy" يشير إلى مجموعة التي فيها تستبدل ذرة hydrogen من مجموعة cyclic alkyl التي لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون مع ذرة أوكسجين، والأمثلة المفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة cyclopropoxy، مجموعة cyclobutoxy، مجموعة cyclopentoxy، مجموعة cyclohexoxy، مجموعة cycloheptyloxy، ومجموعة cyclooctyloxy.

١٥ إن المصطلح "مجموعة C1-6 alkyl" يكون نفس المحدد أعلاه، والأمثلة المفضلة على المجموعة هي نفس المحدد أعلاه.

٢٠ إن الأمثلة المفضلة على "مجموعة C1-6 alkyl" التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C1-6 alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy تتضمن مجموعة methyl، مجموعة trifluoromethyl، مجموعة hydroxymethyl، مجموعة cyanomethyl، مجموعة ethyl، مجموعة 2-hydroxyethyl، مجموعة n-propyl، مجموعة i-propyl، مجموعة 3-hydroxy-n-propyl، مجموعة tert-butyl، مجموعة n-pentyl، مجموعة i-pentyl، مجموعة neopentyl، مجموعة n-hexyl، مجموعة 1-methylpropyl، مجموعة 1,2-dimethylpropyl، مجموعة 1-ethylpropyl، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropyl، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropyl، مجموعة 1,1,2-trimethylpropyl، مجموعة 1-methylbutyl، مجموعة 2,2-dimethylbutyl، مجموعة 2-ethylbutyl، مجموعة 2-methylpentyl، ومجموعة 3-methylpentyl.

إن المصطلح "مجموعة C1-6 alkoxy" يشير إلى المجموعة التي فيها تستبدل ذرة hydrogen من المجموعة alkyl التي لها من ١ إلى ٦ ذرات كربون مع ذرة أوكسجين، والأمثلة المفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methoxy، مجموعة ethoxy، مجموعة n-propoxy، مجموعة i-propoxy، مجموعة n-butoxy، مجموعة i-butoxy، مجموعة sec-butoxy، مجموعة tert-butoxy، مجموعة n-pentoxy، مجموعة i-pentoxy، مجموعة sec-pentoxy، مجموعة tert-pentoxy، مجموعة n-hexoxy، مجموعة i-hexoxy، مجموعة 1,2-dimethylpropoxy، مجموعة 2-ethylpropoxy، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropoxy، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropoxy، مجموعة 1,1,2-trimethylpropoxy، مجموعة 1,1-dimethylbutoxy، مجموعة 2,2-dimethylbutoxy، مجموعة 2-ethylbutoxy، مجموعة 1,3-dimethylbutoxy، مجموعة 2-methylpentoxy، مجموعة 3-methylpentoxy، ومجموعة .hexyloxy ٥ ١٠

إن المصطلح "مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl" يشير إلى مجموعة amino التي فيها قد تستبدل ذرة hydrogen مع مجموعة أو مجموعتين alkyl التي لها ١ إلى ٦ ذرات كربون، والأمثلة المفضلة على مجموعة amino مستبدل تتضمن مجموعة methylamino، مجموعة dimethyl amino، مجموعة ethylamino، مجموعة diethylamino، مجموعة n-propylamino، ومجموعة di-n-propylamino. ١٥

إن المصطلح "مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen" يشير إلى مجموعة alkyl التي لها من ١ إلى ٦ ذرات كربون والتي فيها قد تستبدل ذرة hydrogen مع ١ إلى ٣ ذرات halogen. إن الأمثلة المفضلة على مجموعة alkyl مستبدل تتضمن مجموعة trifluoromethyl. ٢٠

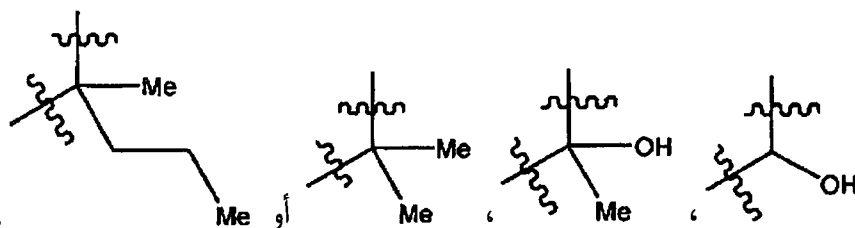
إن المصطلح "مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl" يشير إلى مجموعة carbamoyl التي فيها قد تستبدل ذرات hydrogen مع مجموعة أو مجموعتين alkyl التي لها من ١ إلى ٦ ذرات كربون، والأمثلة المفضلة على مجموعات carbamoyl مستبدل تتضمن مجموعة methylcarbamoyl، مجموعة dimethylcarbamoyl، مجموعة ethylcarbamoyl، مجموعة diethylcarbamoyl، مجموعة n-propylcarbamoyl، ومجموعة di-n-propylcarbamoyl. ٢٥

١٠ إن المصطلح "مجموعة C1-6 alkoxy (قد تستبدل المجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)" يشير إلى مجموعة alkoxy التي لها من ١ إلى ٦ ذرات كربون والتي فيها قد تستبدل ذرات hydrogen مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، والأمثلة المفضلة على مجموعة C1-6 alkoxy مستبدل تتضمن مجموعة trifluoromethoxy.

إن المصطلح "متخلفات سكر (sugar residues)" هو مصطلح عام يشير إلى سكريات (sugars) تتضمن monosaccharides مثل glucose و fructose، disaccharides مثل sucrose، trisaccharides، oligosaccharides، و polysaccharides.

١٥ إن المصطلح "مجموعة methylene التي قد تستبدل مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy" يشير إلى مجموعة التي قد توضح بصفة خاصة، على سبيل المثال، بواسطة الصيغ التالية:

[الصيغة 11]



٣٥ في الصيغة (I)، عندما يكون Y هو $-P(=O)(ORd)_2 \cdot Ma-$ ، $-CO-(O)_n-Rc \cdot Ma-$ ، أو $-P(=O)(OH)_2 \cdot Ma-$ ، فإن "Ma-" يشير إلى anion التي ينتج بإزالة البروتون (proton) من الحمض العضوي (organic) أو غير العضوي (inorganic). إن الأمثلة على الحمض العضوي تتضمن acetic acid، trifluoroacetic acid، propionic acid، methanesulfonic acid، benzenesulfonic acid، toluenesulfonic acid، و trifluoromethane-sulfonic acid. إن الأمثلة على الحمض غير العضوي تتضمن sulfuric acid، hydrochloric acid، phosphoric acid، hydrofluoric acid، hydrobromic acid، hydroiodic acid، وماء. بصفة خاصة، إن الأمثلة على "Ma-" تتضمن chlorine ion، bromine ion، iodine ion، HSO_3^- ، HSO_4^- ، $H_2PO_4^-$ ، و OH^- .

٣٠ في الصيغة (I)، عندما يكون Y هو $-P(=O)(-O-)(-O- \cdot Mb^+)$ ، فإن "Mb+" يرمز إلى cation، أي، ذرة موجبة الشحنة أو مجموعة ذرة. إن الأمثلة على cation تتضمن sodium ion، potassium ion، و quaternary ammonium ion.

- في هذه المواصفة، يشير المصطلح "ملح مقبول فارماكولوجيا (pharmacologically acceptable salt)" إلى ملح من المركب المتمثل بواسطة الصيغة (I) التي تصبح عامل وقائي أو علاجي لأمراض مسببة بواسطة AB ، والملح لم يحدد بصفة طالما أنه مقبول دوائيا. إن الأمثلة المفضلة على الملح المقبول دوائيا تتضمن أملاح مع hydrohalogenic acids (على سبيل المثال، hydrofluoride، hydrochloride، hydrobromide، و hydroiodide)، مع أحماض غير عضوية (على سبيل المثال، sulfate، nitrate، perchlorate، phosphate، carbonate، و bicarbonate)، مع carboxylic acids عضوية (على سبيل المثال، acetate، oxalate، maleate، tartrate، fumarate، و citrate)، مع sulfonic acids عضوية (على سبيل المثال، methanesulfonate، trifluoromethanesulfonate، ethanesulfonate، benzenesulfonate، toluenesulfonate، و camphorsulfonate)، مع amino acids (على سبيل المثال، aspartate و glutamate)، مع quaternary amines، مع فلزات قلوية (alkali metals) (على سبيل المثال، ملح sodium وملح potassium)، مع فلزات أرضية قلوية (alkaline earth metals) (على سبيل المثال، ملح magnesium وملح calcium).
- ١٠ إن المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I) طبقا للاختراع الحالي سوف توصف الآن.
- ١٥ بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)،
- يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه كل Ra و Rb هما ذرة hydrogen أو مجموعة C1-6 alkyl.
- بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)،
- ٢٠ يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Xa هو مجموعة methoxy أو ذرة fluorine.
- بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)،
- يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي يكون Y هو $-CO-(O)_n-Rc \cdot Ma-$ ، حيث Rc يرمز إلى C1-6 alkyl، حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو، حلقة hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو
- ٢٥ غير aromatic، أو مجموعة heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو غير aromatic التي قد تستبدل مع ١ إلى ٥ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من مجموعة البديل A1؛ n هو صفر أو ١؛ و Ma يرمز إلى anion، $-P(=O)(ORd)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Rd يرمز إلى مجموعة

alkyl C1-6 التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من مجموعة البديل A2، و Ma- يرمز إلى anion، $-P(=O)(OH)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Ma- يرمز إلى anion، $-P(=O)(OH)(-O-)(-O-Mb+)$ ، حيث Mb+ يرمز إلى cation؛

يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه يكون Y هو ٥ $-P(=O)(ORd)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Rd يرمز إلى مجموعة alkyl C1-6 التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من مجموعة البديل A2، و Ma- يرمز إلى anion، $-P(=O)(OH)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Ma- يرمز إلى anion، $-P(=O)(OH)(-O-)(-O-Mb+)$ ، حيث Mb+ يرمز إلى cation؛ و

الأكثر تفضيلاً مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Y هو ١٠ $-P(=O)(OH)_2 \cdot Ma-$ ، حيث Ma- يرمز إلى anion، $-P(=O)(OH)(-O-)(-O-Mb+)$ ، حيث Mb+ يرمز إلى cation.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يكون Y هو $-CO-(O)_n-Rc \cdot Ma-$ ، يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Rc يشير إلى مجموعة alkyl C1-6 التي قد تستبدل مع ١ إلى ٥ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من مجموعة البديل A1؛ و ١٥

يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Rc يرمز إلى مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٥ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من المجموعة المتكونة من (١) مجموعات hydroxy، (٢) مجموعات amino التي قد تستبدل كل منها مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٣) مجموعات carboxyl، (٤) مجموعات pyridinyl، و (٥) مجموعات C1-6 alkyl التي قد تستبدل فيها مع ١ إلى ٥ متخلفات سكر. ٢٠

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يكون Y هو $-P(=O)(ORd)_2 \cdot Ma-$ ، يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Rd هو مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل متماثلة أو مختلفة مختارة من مجموعة البديل A2؛ و ٢٥ يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Rd هو مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ مجموعات hydroxy أو C1-6 alkyl. بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)،

يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه يتمثل A بواسطة الصيغة (A-1) أو (A-2).

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يكون A متمثل بواسطة الصيغة (A-1)،

٥ يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه كل R1، R2، R3، و R4 هم ذرة hydrogen أو مجموعة C1-6 alkyl.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-1)،
يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه XI هو مجموعة C1-6 alkylene التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ مجموعات hydroxy أو C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ مجموعات hydroxy؛ و ١٠

يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه X1 هو $=CH-CH(OH)-R7$ ، حيث يكون R7 هو مجموعة C1-6 alkyl.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-1)،
يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Ar1 هو X1-a-Ar1-a، حيث Ar1-a يرمز إلى حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A2، و X1-a يرمز إلى رابطة فردية (single bond) أو ذرة oxygen؛ ١٥

يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Ar1 هو مجموعة phenyl أو pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛ و ٢٠
الأكثر تفضيلاً مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Ar1 هو مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-2)،
يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه كل R5 و R6 هما مجموعتان متماثلتين أو مختلفتين مختارتين من مجموعة البديل A2 أدناه؛ و
٢٥ يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه كل R5 و R6 متماثلين أو مختلفين وكلاهما يكون ذرة hydrogen أو مجموعة C1-6 alkyl.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-2)،

يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه كل Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يرمز إلى مجموعة methylene أو vinylene التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A2، ذرة أوكسجين، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl أو مجموعة C1-6 acyl؛

٥ يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يرمز إلى ذرة أوكسجين أو مجموعة methylene التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A2؛ و

الأكثر تفضيلاً مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Z1 و Z2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يرمز إلى ذرة أوكسجين أو مجموعة methylene التي قد تستبدل مع مجموعة أو مجموعتين C1-6 alkyl أو ذرات halogen.

١٠ بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-2)، يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Ar2 هو حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A2؛ و

١٥ يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه Ar2 هو مجموعة phenyl التي تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen.

بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، عندما يتمثل A بواسطة الصيغة (A-2)، يفضل مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي فيه p، q، و r هم متماثلين أو مختلفين وكل منهم يرمز إلى عدد صحيح من صفر إلى ٢؛ و

٢٠ يفضل أكثر مركب أو ملح مقبول فارماكولوجيا منه الذي يكون فيه p، q، و r هم ١؛ أو يكون p و q هما ١ و r يرمز إلى صفر.

في الاختراع الحالي، إن الأمثلة المفضلة على المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I) أو الأملاح المقبولة فارماكولوجيا منها تتضمن المركبات التالية:

1) 3-{4-[1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,

- 2) 1-acetoxymethyl-3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-3H-imidazol-1-ium iodide,
- 3) 3-{4-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, ०
- 4) 3-[2-fluoro-4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]phenyl]-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 5) 3-{2-methoxy-4-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, १०
- 6) 3-{4-{(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium chloride,
- 7) 3-{4-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, १०
- 8) 3-{4-{(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-fluorophenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, २०
- 9) 3-{2-methoxy-4-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,
- 10) 3-{2-methoxy-4-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-(7E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate, २०

11) 3-{4-{(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,

12) 3-{4-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydroquinolizin-(3E)-ylidene methyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,

13) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro [1,4]-oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,

14) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino [3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,

15) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,

16) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4] oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate,

17) 3-{4-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4] oxazino [3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate.

(I) في الاختراع الحالي، إن الأمثلة المفضلة على المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة
تتضمن المركبات التالية:

1) 1-{4-[(E)-{1-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene} methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate,

- 2) 1-{4-[(E)-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 3) 1-{2-fluoro-4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]phenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۵
- 4) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-6(5H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 5) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۱۰
- 6) 1-(4-{(E)-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-6(5H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۱۵
- 7) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-fluorophenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 8) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۲۰
- 9) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7(6H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate,
- 10) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ۲۵

11) 1-(4-{(E)-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl mono hydrogen phosphate,

12) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, ٥

13) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate,

14) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, ١٠

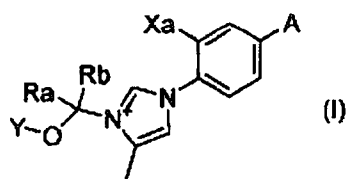
15) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, ١٥

16) 1-(4-{(Z)-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate.

من بين المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I)، فإن الجوانب المفضلة لها تم وصفها أعلاه، لكن المقومات النشطة دوائيا (pharmaceutical active ingredients) للعقاقير (drugs) طبقا للاختراع الحالي لا تقتصر على المركبات الموصوفة هنا بصفة خاصة وقد يمكن اختيارها من المدى الأقصى من المركبات المتمثلة بواسطة الصيغة (I). ٢٠

الوصف التفصيلي

توصف بعد ذلك طرق لتصنيع مركبات ممثلة بواسطة الصيغة (I) وفقا للاختراع الحالي. يمكن أن تخلق مركبات ممثلة بواسطة الصيغة (I) وفقا إلى، مثلا، طريقة التصنيع العامة ١ أو ٢ الموصوفة أدناه. ٢٥



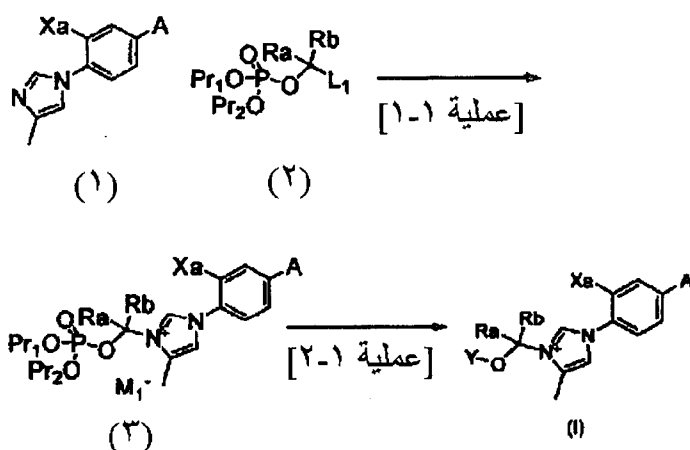
(حيث A، Xa، Y، Ra، و Rb هي نفسها كالمحدد أعلاه). بالإضافة إلى ذلك، من أجل تصنيع مركبات كما ينبغي وفقاً للاختراع الحالي، تختار مجموعة حماية مناسبة لكل عملية، التي هي معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر مثلاً:

(T. Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., NY, 1999),

ويجوز أن تجرى اختياريًا حماية مجموعات وظيفية وإزالة حماية مجموعات الحماية.

(طريقة التصنيع العامة ١)

توصف بعد ذلك "طريقة التصنيع العامة ١" نموذجياً من أجل المركب الممثل بواسطة الصيغة (I) وفقاً للاختراع الحالي.



حيث A، Xa، Y، Ra، و Rb هي نفسها كالمحدد أعلاه، L1 يرمز إلى halogen مثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine، أو ذرة iodine؛ أو مجموعة sulfonate مثل methanesulfonate، p-toluenesulfonate، أو trifluoromethanesulfonate، و Pr1 و Pr2 كل منه يرمز إلى مجموعة حماية من أجل مجموعة hydroxy (مثلاً، مجموعة alkyl مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة allyl، مجموعة benzyl، مجموعة trichloroethyl، مجموعة propionitrile، مجموعة tert-butyl، مجموعة triphenylmethyl

أو مجموعة trimethylsilylethyl؛ مجموعة aryl مثل مجموعة phenyl أو مجموعة quinoliny؛ أو مجموعة silyl مثل مجموعة tert-butyldimethylsilyl أو مجموعة (tert-butyldiphenylsilyl)، و-M1 يرمز إلى anion من ذرة halogen مثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine، أو ذرة iodine؛ أو anion من حمض عضوي مثل methanesulfonic acid أو benzenesulfonic acid. ٥

"طريقة التصنيع العامة (١)" سألغة الذكر هي طريقة تمثيلية من أجل إنتاج مركب من الصيغة (I) بواسطة تكثيف مركب (١) ومركب (٢) وفقا إلى "عملية ١-١" وبعدئذ تعريض مركب (٣) الناتج إلى تفاعل إزالة الحماية في "عملية ٢-١".

(تحضير مركب من الصيغة (I))

١٠ يمكن تحضير مركب من الصيغة (I) بواسطة إزالة حماية المركب (٣) وفقا إلى "عملية ٢-١". يعني، يتغير مع ذلك تفاعل إزالة الحماية في "عملية ٢-١" بناءا على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليه طالما يجرى التفاعل تحت شروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن أن يجرى التفاعل بواسطة طريقة معروفة مبينة في منشورات متعددة. تتضمن أمثلة للطريقة (١) تحلل بالماء لحمض، (٢) تحلل بالماء لقاعدة، (٣) تحلل هيدروجيني، (٤) انحلال مختزل، (٥) انحلال بالضوء، و (٦) تفاعل إزالة، مثلا انظر: ١٥

(T. Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., NY, 1999, 660-700).

٢٠ في الخطوة (١) التحلل بالماء لحمض، مثلا، يفضل، أن يقلب مركب (٣) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض فيما يتعلق بالمركب (٣). يفضل خصوصا هذا التفاعل عندما يكون Pr1 و Pr2 هما مجموعة tert-butyl. يتغير الحمض المستخدم في هذا التفاعل بناءا على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للحمض أحماض عضوية مثل trifluoroacetic acid و methanesulfonic acid؛ أحماض غير عضوية مثل hydrochloric acid، hydrobromic acid، و sulfuric acid؛ و Lewis acids مثل boron trichloride، boron tribromide، و boron triiodide. لا يحدد بدقة المذيب المستخدم طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة والحمض المستخدم إلى مدى معين، لكن تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب THF، acetonitrile، toluene، ethyl acetate، (tetrahydrofuran)، 1,4-dioxane، ethanol، methanol، propanol، و methylene chloride. ٢٥

chloroform، ماء، وخليط من ذلك. في بعض الحالات، يستخدم حمض كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، مبردة كالثلج إلى ١٠٠°مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

في الخطوة (٢) التحلل بالماء لقاعدة، مثلاً، يفضل، أن يقلب مركب (٣) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بالمركب (٣). تتغير القاعدة المستخدمة في هذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنها لا تحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة lithium hydroxide، potassium hydroxide، sodium hydroxide، ammonia. لا يحدد بدقة المذيب المستخدم طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة والقاعدة المستخدمة إلى مدى معين، لكن تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب tetrahydrofuran، propanol، methanol، ethanol، 1,4-dioxane، ماء، وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

في الخطوة (٣) التحلل الهيدروجيني، مثلاً، يفضل أن يقلب مركب (٣) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية من حفاز فلز فيما يتعلق بالمركب (٣) تحت جو هيدروجين من ضغط عادي إلى ٥ ميغا باسكال أو في وجود مانح هيدروجين. يتغير حفاز الفلز المستخدم في هذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة لحفاز الفلز ruthenium-carbon، rhodium-carbon، palladium-carbon، platinum oxide، وpalladium hydroxide. يتغير مانح الهيدروجين بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة لمانح الهيدروجين formic acid، ammonium formate، و1,4-cyclohexadiene. يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة وحفاز الفلز المستخدم، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب

dioxane, tetrahydrofuran, toluene, methylene chloride, chloroform, ethyl acetate, propanol, methanol, ethanol، ماء وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

في الخطوة (٤) انحلال مختزل، مثلاً، يفضل، أن يقلب مركب (٣) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف فلز فيما يتعلق بالمركب (٣). يفضل خصوصاً هذا التفاعل عندما Pr1 و Pr2 هما مجموعة trichloroethyl. يتغير عامل كاشف فلز المستخدم في هذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة من عامل كاشف فلز sodium، zinc، copper، iron، mercury، ومعقد خليط من ذلك. يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة وعامل كاشف فلز المستخدم، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب (dimethyl formamide) DMF، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، acetonitrile، ammonia سائلة، وخططات من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

في الخطوة (٥) الانحلال بالضوء، مثلاً، يفضل، أن يقلب مركب (٣) في مذيب تحت إشعاع ضوء. يتغير مصدر الضوء المستخدم لهذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة لمصدر الضوء مصدر للإشعاع فوق البنفسجي مثل مصباح زئبقي. يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب toluene، ethanol، methanol، propanol، وخليط من ذلك. في بعض الحالات، يضاف ١ إلى ١٠٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة مثل pyridine فيما يتعلق بالمركب (٣) من أجل تعزيز التفاعل بفعالية. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة

الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. ٥

في الخطوة ٦) تفاعل الإزالة، مثلاً، يفضل، أن يقلب مركب (٣) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل إزالة فيما يتعلق بالمركب (٣). يتغير عامل الإزالة المستخدم في هذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة لعامل الإزالة قواعد مثل triethylamine، diisopropylethylamine، و lutidine (التي تكون مفضلة خصوصاً عندما Pr1 و Pr2 هما مجموعة propionitrile)؛ عوامل كاشفة fluorine anion مثل tetrabutylammonium fluoride، pyridinium fluoride، و hydrogen fluoride (التي تكون مفضلة خصوصاً عندما Pr1 و Pr2 هما مجموعة trimethylsilylethyl، مجموعة tert-butyl dimethylsilyl، أو مجموعة tert-butyl diphenylsilyl)؛ ومجموعات halogen anion مثل trimethylsilyl iodide، و sodium iodide، و potassium iodide (التي تكون مفضلة خصوصاً عندما Pr1 و Pr2 هما مجموعة methyl ethyl، benzyl، أو phenyl). يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب tetrahydrofuran، dimethylformamide، 1,4-dioxane، methylene chloride، chloroform، acetonitrile، toluene، ethanol، methanol، propanol، ethyl acetate، ماء، وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. ٢٠

يمكن أن تتغير المركبات الناتجة بواسطة الطرق الموصوفة أعلاه إلى مركبات ممثلة بواسطة الصيغة (I) كل منها له anion Ma- مرغوب بواسطة تبادل ionic وفقاً للحاجة. يجري بصورة مفضلة التبادل ionic، مثلاً، باستخدام راتنج تبادل anionic أو ٢٥

معالجة المركب بواسطة حمض عضوي (يفضل، مثلاً، trifluoroacetic acid، acetic acid، maleic acid أو citric acid، methanesulfonic acid، benzenesulfonic acid بواسطة حمض غير عضوي (يفضل، مثلاً، hydrobromic acid، hydrochloric acid، hydroiodic acid، sulfuric acid، nitric acid، أو phosphoric acid). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تتغير المركبات الناتجة بواسطة الطرق الموصوفة أعلاه إلى مركبات ممثلة بواسطة الصيغة (I) في بناء ionic ثنائي القطبية يمكن الحصول عليه بواسطة تعريض المركبات إلى تحليل كروماتوجرافي طور معكوس (تفضل المادة الحاملة، مثلاً، هلام سليكا C18). علاوة على ذلك، يمكن أن تتغير المركبات الممثلة بواسطة الصيغة (I) في بناء ionic ثنائي القطبية إلى مركبات ممثلة بواسطة الصيغة (I) كل منها له Mb^+ anion مرغوب بواسطة، مثلاً، معالجة المركب بواسطة ملح فلز قلوي (يفضل، مثلاً، sodium hydroxide، potassium hydroxide، أو lithium hydroxide) أو بواسطة ملح فلز أرضي قلوي (يفضل، مثلاً، calcium hydroxide، magnesium hydroxide، calcium oxide، magnesium oxide، أو calcium chloride، magnesium chloride).

تحضير مركب ((٣))

يمكن تحضير المركب (٣) بواسطة تكثيف مركب (١) ومركب (٢) وفقاً إلى "عملية ١-١". يعني، تتغير مع ذلك "عملية ١-١" بناءً على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليها طالما يجرى التفاعل تحت شروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن أن تجرى العملية بواسطة طرق معروفة موصوفة في منشورات متعددة، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 284-288).

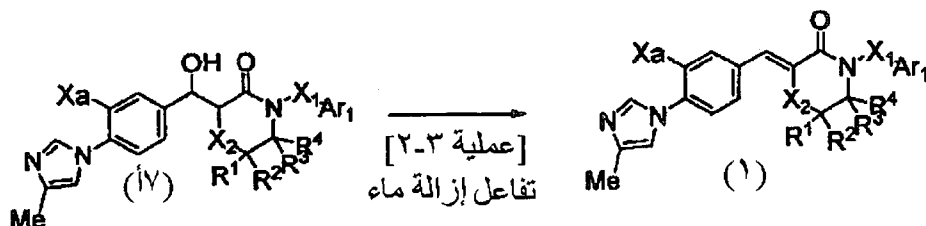
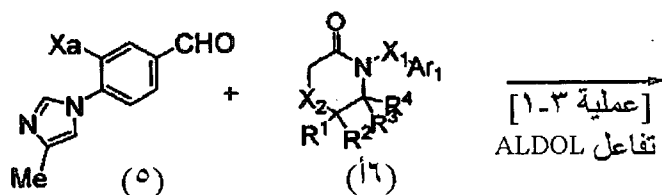
مثلاً، يفضل أن تجرى عملية بواسطة تقليب مركب (١) و من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب (٢) فيما يتعلق بالمركب (١) في مذيب في وجود ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بالمركب (١). تتغير القاعدة المستخدمة في هذا التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكن لا تحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة من القاعدة amines عضوية مثل lutidine، pyridine، triethyl amine، diisopropyl ethyl amine و lithium hydrides 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undecene؛ فلز قلوي مثل sodium hydride و lithium

hydride؛ أملاح فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate، cesium hydroxides؛ فلز أرضي قلوية. لا يحدد بدقة المذيب المستخدم طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة والقاعدة المستخدمة إلى مدى معين. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب، dimethoxy ethane، acetone، dimethyl sulfoxide، dimethyl formamide، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، ethanol، chloroform، methylene chloride، acetonitrile، methyl ethyl ketone، propanol، methanol، ماء، وخليط من ذلك. في بعض الحالات، يجرى التفاعل في غياب مذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، مبردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

(تحضير مركب (١))

يمكن تحضير المركب (١) بواسطة طرق معروفة مبينة في المنشور الدولي رقم WO05/115990 أو أي طرق في الأمثلة المرجعية من ١ إلى ٦ الموصوفة أدناه أو طرق معدلة منها.

[أمثال مرجعي ١]



[حيث R1، R2، R3، R4، X1 (يجوز احتواء X1 على مجموعة حماية عندما تحتوي مجموعة hydroxy)، Xa، X2، و Ar1 هي نفسها كالمحددة أعلاه].

"المثال المرجعي ١" هو طريقة تمثيلية لتحضير المركب (١) بواسطة تعريض مركب aldehyde (٥) و ٠.٣ إلى ٣ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amide (16) فيما يتعلق بمركب aldehyde (٥) إلى تفاعل aldol في "عملية ١-٣" للحصول على المادة المجمعة aldol (17) وبعدئذ تعريض المادة المجمعة aldol الناتجة إلى تفاعل إزالة الماء.

تحويل مادة مجمعة aldol (17) إلى مركب (١)

يمكن تحويل المادة المجمعة aldol (17) إلى مركب (١) بواسطة تفاعل إزالة الماء في "عملية ٢-٣". يعني، يتغير مع ذلك تفاعل إزالة الماء في "عملية ٢-٣" بناءً على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليه طالما يجرى التفاعل تحت شروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن إجراء التفاعل بواسطة طريقة معروفة مبينة في منشورات متعددة، على سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 194-226).

يجرى التفاعل بصورة مفضلة بواسطة، مثلاً، (١) معالجة المادة المجمعة aldol (17) بواسطة حمض، على سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 194-196),

أو (٢) تحويل مجموعة كحول المادة المجمعة aldol (أ٧) إلى مجموعة مغادرة مثل مجموعة sulfonate ester أو ذرة halogen وبعدئذ معالجة المادة المجمعة aldol (أ٧) بواسطة قاعدة، على سبيل المثال: ٥

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 198-205).

١٠ في الطريقة (١) سألقة الذكر أعلاه، تتغير شروط الحمض، المذيب، ودرجة الحرارة بناء على المادة البادئة، لكنها لا تحدد بدقة. مثلا، يستخدم ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض مثل phosphoric acid، sulfuric acid، hydrochloric acid، phosphoric acid، p-toluenesulfonic acid، oxalic acid، potassium hydrosulfuric acid، thionyl chloride، boron trifluoride ether، أو aluminium oxide فيما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (أ٧). يجوز أن يجرى التفاعل مع ذلك في غياب مذيب في بعض حالات، يستخدم مذيب أو خليط لمذيب الذي يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب ماء، acetone، dimethylsulfoxide، و hexamethylphosphoroamide. علاوة على ذلك، في بعض الحالات، ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من اتحاد لحمض وقاعدة عضوية مثل pyridine فيما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (أ٧) يحسن معدل التفاعل وناتج التفاعل. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلا، درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل في ٠.٥ ساعة إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، الاستخلاص، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، ٢٥ مثل التبلور.

في الطريقة ٢) سألقة الذكر أعلاه، تتضمن أمثلة مفضلة للمجموعة المغادرة مجموعة acetyl، مجموعة methanesulfonate ester، مجموعة p-toluenesulfonate ester، ذرة chlorine، ذرة bromine، وذرة iodine. تتغير العملية من أجل التحويل إلى مجموعات المغادرة بناء على المادة البادئة، لكنها لا تحدد بدقة ويمكن أن تجرى وفقا لطريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات halogenated مثل methylene chloride، و chloroform، مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene، مذيبات ether مثل tetrahydrofuran و ethylene glycol dimethyl ether، و خلطات لمذيب من ذلك. بالإضافة إلى ذلك، مثلا، يمكن استخدام من ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل acetylating، عامل sulfonic acid-esterifying، أو عامل halogenating فيما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (٧أ). إن أمثلة على عامل acetylating تتضمن acetyl chloride و acetic anhydride. إن أمثلة على عامل sulfonic acid-esterifying تتضمن methanesulfonate chloride و p-toluenesulfonate chloride. إن أمثلة على عامل halogenating تتضمن thionyl chloride. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة وبفضل، مثلا، -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، الاستخلاص، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. تجرى بصورة مفضلة العملية الثانية، بالتحديد، تفاعل الإزالة، في، مثلا، مذيب halogenated مثل methylene chloride؛ مذيب غير قطبي مثل toluene، مذيب قطبي مثل dimethylformamide، أو dimethylsulfoxide؛ مذيب ether مثل tetrahydrofuran أو ethylene glycol dimethyl ether؛ أو خليط لمذيب من ذلك. بصورة مفضلة، يستخدم من ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (٧أ). تتضمن أمثلة القاعدة قواعد عضوية مثل diazabicycloundecene، pyridine، 4-dimethylaminopyridine، و triethylamine؛ أملاح quaternary ammonium مثل sodium methoxide و tetraethylammonium hydroxide؛ أملاح فلز قلوي للكحوليات مثل sodium hydroxide و potassium tert-butoxide؛ و carbonates.

فلز قلوي مثل lithium carbonate و potassium carbonate؛ وعوامل كاشفة فلز عضوي مثل lithium diisopropylamide.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام قاعدة عضوية مثل pyridine كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، الاستخلاص، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

١٠ تحضير مادة مجمعة aldol ((١٧)

يمكن تحضير المادة المجمعة aldol ((١٧)، مثلاً، باستخدام مركب aldehyde (٥) ومركب amide ((١٦) وفقاً إلى "عملية ٣-١". يعني، يتغير مع ذلك تفاعل aldol في "عملية ٣-١" بناءً على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليه طالما يجرى التفاعل بشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن أن يجرى التفاعل بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر، مثلاً: ١٥

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 94-100).

مثلاً، يجرى تفاعل aldol بواسطة (١) يفضل enolating مركب amide ((١٦) مع من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة مثل lithium diisopropylamide، sodium hydride، أو sodium methoxide فيما يتعلق بمركب amide ((١٦) وبعدئذ تفاعل enolate فلز قلوي الناتجة مع مركب aldehyde (٥)، انظر مثلاً: ٢٠

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 97-98), ٢٥

أو (٢) enolating مركب amide ((١٦) مع من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة مثل lithium diisopropylamide، sodium hydride، أو sodium methoxide فيما يتعلق بمركب

amide (١٦)، يفضل تفاعل enolate فلز قلوي الناتج مع، مثلاً، عامل كاشف silicon halide مثل trimethylchlorosilane أو tert-butyldimethylchlorosilane، وبعدئذ يفضل تفاعل silyl enol ether الناتج مع مركب aldehyde (٥)، مثلاً، في وجود Lewis acid مثل titanium tetrachloride أو boron trifluoride، انظر، مثلاً:

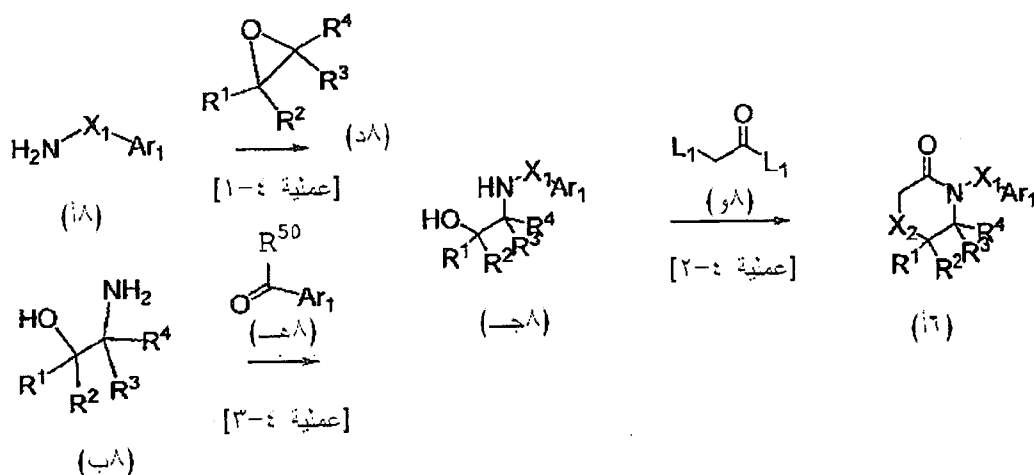
Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 96-97).

يتغير المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل بناءً على المادة البادئة، لكنها لا تحدد بدقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب أو خليط لمذيب الذي يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين بدون تثبيت التفاعل مذيبات مثل ether، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و diethyl ether؛ مذيبات halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، و chloroform؛ ومذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل في ٠.٥ ساعة إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

(٥) aldehyde مركب تحضير

يمكن تحضير مركب aldehyde (٥) بطرق معروفة تم الكشف عنها في المنشور الدولي رقم WO05/115990.

(١٦) amide مركب تحضير



حيث L1، R1، R2، R3، R4، R50، X1 (قد يكون له مجموعة حماية عند احتوائه على مجموعة hydroxy)، X2 و Ar1 يكونان متماثلين كما هو محدد أعلاه، وقد يعني R50 مجموعة alkyl C1-6 التي قد يكون لها مجموعات حماية عند احتوائها على ١ إلى ٣ مجموعات hydroxy.

تعد صيغ التفاعل المذكورة أعلاه طرق نموذجية لتحضير مركب amide (أ٦). حيث يتم تحويل (١) مركب amine (أ٨) كمادة بادئة متوافرة تجارياً أو محضرة بطرق معروفة للماهرين في الفن، إلى مركب (ج٨) وفقاً "للمعملية ١-٤"، ثم تتشكل حلقة oxomorpholine في "العملية ٢-٤"، أو (٢) عندما يكون بديل X1 واحد على الأقل هو ذرة hydrogen، يتم تحويل مركب (ب٨) كمادة بادئة متوافرة تجارياً أو محضرة بطرق معروفة للماهرين في الفن إلى مركب (ج٨) وفقاً "للمعملية ٣-٤" ثم تتشكل حلقة oxomorpholine في "العملية ٢-٤".

(تحويل مركب (ج٨) إلى مركب amide (أ٦))

على الرغم من تنوع "العملية ٢-٤" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت ظروف مشابهة لظروف هذا التفاعل. يمكن تنفيذ العملية بطرق معروفة للماهرين في الفن. بصورة مفضلة مثلاً يتم إجراء التفاعل بكفاءة برج المركب (ج٨) بقوة و ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (و٨) في ما يتعلق بالمركب (ج٨) في مذيب تفاعل ثنائي الطور من مذيب عضوي ومحلول مائي قاعدي. إن تنوع المذيب المراد استخدامه ودرجة حرارة التفاعل يتوقف على المادة البادئة، ولكن لا يكونوا محددين خصيصاً. بصورة مفضلة، يقوم المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مزيبات ether مثل diethyl

ether؛ مذيبيات halogenated مثل chloride، 1,2-dichloroethane، methylene و chloroform؛ ومذيبيات غير قطبية مثل toluene و xylene. تشمل الأمثلة المفضلة لمحلول مائي قاعدي على محاليل من أملاح فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate و sodium hydrogencarbonate. إن درجة حرارة التفاعل يجب أن تكون درجة حرارة كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها ويفضل أن تصل درجة الحرارة، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يكتمل التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروف. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدم عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

بالإضافة إلى ذلك، في بعض الحالات، يمكن أن يتطور التفاعل بكفاءة عن طريق تقليب المركب (٨ج) و ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨و) و فيما يتعلق بالمركب (٨ج) تحت شروط أساسية. يتنوع المذيب المقرر استخدامه ودرجة حرارة التفاعل وفقاً للمادة البادئة، ولكن لا يكونوا محددين خصيصاً. يفضل أن يقوم المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبيات ether، مثل diethyl ether و tetrahydrofuran، مذيبيات halogenated مثل 1,2-methylene chloride، dichloroethane و chloroform، ومذيبيات غير قطبية مثل toluene و xylene. تتنوع القاعدة المقرر استخدامها بالاعتماد على المادة البادئة، ولكن دون تحديد خاص. ويفضل أن تكون كمية القاعدة ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية للمركب (٥ج). تحتوي الأمثلة المفضلة للقاعدة على أملاح فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate و sodium hydrogencarbonate، وقواعد عضوية مثل diazacycloundecene، pyridine، triethylamine و 4-dimethylaminopyridine. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن يكتمل عندها التفاعل بكفاءة دون حث تكوين أي منتجات ثانوية غير مرغوب فيها. ويفضل، مثلاً، -٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يكتمل التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل عن طريق تقنية

التحليل الكروماتوجرافي المعروف. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

(تحضير مركب (و٨))

يكون المركب (و٨) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة للماهرين في الفن. تشمل الأمثلة المفضلة للمركب (و٨) على chloroacetyl chloride و bromoacetyl bromide.

(تحضير مركب (ج٨))

يكون المركب (ج٨) متوافر تجارياً، أو يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. بصورة مفضلة، مثلاً يتم تحضير المركب (ج٨) (١) وفقاً "للمعملية ٤-١" باستخدام مركب amine (أ٨) كمادة بادئة، متوافرة تجارياً أو محضرة بطريقة معروفة للماهرين بالفن، أو (٢) وفقاً "للمعملية ٤-٣" باستخدام مركب (ب٨) كمادة بادئة، متوافرة تجارياً أو محضرة بطريقة معروفة للماهرين بالفن.

(تحويل مركب (أ٨) إلى مركب (ج٨))

على الرغم من تنوع "المعملية ٤-١" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت ظروف مشابهة لظروف هذا التفاعل. يمكن تنفيذ المعملية بطرق معروفة للماهرين في الفن. بصورة مفضلة مثلاً يتم إجراء تفاعل فتح- حلقة باستخدام مركب (أ٨) ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من مركب oxirane (د٨) في ما يتعلق بالمركب (أ٨). يتنوع المذيب المراد استخدامه ودرجة حرارة التفاعل بالاعتماد على المادة البادئة، ولكن لا يكونوا محددين خصيصاً. بصورة مفضلة يقوم المذيب أو خليط المذيب بإذابة المادة البادئة

لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. وتشتمل الأمثلة المفضلة للمذيب

على مذيبات ether مثل diethyl ether، مذيبات مهلجة مثل methylene chloride،

و 1,2-dichloroethane، و chloroform، ومذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene. بالإضافة

إلى أنه، في بعض الحالات يمكن الحصول على نتائج أفضل في غياب المذيب. يجب أن

تكون درجة الحرارة كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز من منتجات ثانوية غير مرغوب فيها

ويفضل أن تصل درجة الحرارة إلى، مثلاً، ٣٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل التفاعل في ٠.٥ إلى

٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل

عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور. بالإضافة إلى أن، في بعض الحالات، قد يكون التفاعل متطور بكفاءة عن طريق، مثلاً، إضافة حمض Lewis مثل boron trifluoride، tetraisopropoxide، titanium، أو lithium perchlorate. (انظر مثلاً ٥ Synthesis, 2004, 10, 1563-1565).

(تحضير مركب (أ٨))

يكون المركب (أ٨) متوافر تجارياً، أو يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. وعندما لا يكون المركب (أ٨) غير متوافر تجارياً، فيمكن أن يحضر وفقاً للطريقة المنشورة والمعروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [III], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1332-1399.

بصورة مفضلة يمكن تحضير المركب (أ٨) عن طريق مثلاً (١) تحويل مشتق carbonyl مقابل إلى المركب (أ٨) بعملية اmination اختزالية (reductive amination)، (٢) باختزال مشتق carbonyl مقابل إلى مشتق alcohol، بتعريض مشتق alcohol لتفاعل إزاحة معروفة للماهرين في الفن للحصول على مكافئ amine (يفضل، مثلاً، مجموعة azido أو مجموعة imido) ثم يتم تحويل مكافئ amine إلى مركب (أ٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، (٣) بتحويل مشتق carbonyl مقابل إلى مشتق oxime ثم باختزال مشتق oxime إلى مركب (أ٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، (٤) بتحويل مركب olefin مقابل إلى مشتق alcohol عن طريق التأكسد (oxidation)، تعريض مشتق alcohol لتفاعل إزاحة معروف للماهرين في الفن للحصول على مكافئ amine (يفضل مثلاً، مجموعة azido، أو مجموعة imido)، ثم يتحول مكافئ amine لمركب (أ٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، أو (٥) بتحويل مركب olefin مقابل إلى مشتق amino alcohol عن طريق تفاعل إضافة، ثم بتحويل مشتق amino alcohol إلى مركب (أ٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن. قد يكون المركب (أ٨) مادة ٢٥

نشطة بصريا متوافرة تجارياً أو تحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر على سبيل المثال:

Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547; Tetrahedron Letters, 1996, 37, 3219-3222,

Organic Letters, 2000, 2, 2821-2824.

٥ باستخدام هذا المركب كمادة بادئة يمكن تحضير المركب وفقاً للاختراع الحالي كمركب نشط بصرياً.

(تحضير مركب oxirane (د٨))

يكون مركب oxirane (د٨) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. وعندما يكون المركب (د٨) غير متوافر تجارياً، فيمكن أن يحضر وفقاً للطريقة المنشورة والمعروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-

Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [I],

edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1977, 567-

611

١٥ ويمكن أن يكون المركب (د٨) مادة نشطة بصرياً متوافرة تجارياً أو محضر بطرق معروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

K.B. Sharpless, et al., Comprehensive Organic Synthesis, vol. 7, Chapter 3-2, B.M.

Trost, Pergamon, 1991.

وباستخدام مادة كالمادة البادئة، يمكن تحضير المركب طبقاً للاختراع الحالي كمركب نشط بصرياً. ٢٠

(تحويل مركب (ب٨) إلى مركب (ج٨))

على الرغم من تنوع "العملية ٣-٤" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ العملية بطرق معروفة للماهرين في الفن. مثلاً، يفضل تنفيذ "العملية ٣-٤" بواسطة amination اختزالية من المركب (ب٨) ومركب carbonyl (ه٨)، انظر مثلاً: ٢٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-

Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound)

[III], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978,

1380-1384

- على سبيل المثال يفضل تحضير مشتق imine بتعريض مركب carbonyl (هـ٨) و ٠.٥ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (ب٨) في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨) لإزالة الماء بالتسخين تحت التكثيف، ويفضل أكثر، في حضور حفاز حمض (يفضل مثلاً ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨))، مثلاً حمض غير عضوي نموذجي مثل حمض hydrochloric أو حمض sulfuric، حمض عضوي مثل حمض methanesulfonic، حمض p-toluenesulfonic أو حمض camphorsulfonic، أو ملح حمض عضوي مثل pyridinium، أو p-toluenesulfonate. يختزل مشتق imine المحضر بصورة مفضلة، مع مثلاً ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من hydride فلز مثل lithium aluminium hydride، أو sodium borohydride، للحصول على مشتق amine المرغوب فيه. بصورة بديلة، يتم معالجة مركب carbonyl (هـ٨) في مذيب خامل مثل tetrahydrofuran، ويفضل، في حضور حفاز حمض Lewis مثل titanium tetraisopropoxide (يفضل، مثلاً، ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨)) ثم يختزل المركب الناتج مع ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من hydride فلز مثل sodium borohydride في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨). بصورة بديلة مثلاً، يفضل تحضير مشتق amine المرغوب عن طريق اختزال مركب carbonyl (هـ٨) و، يفضل ٠.٥ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (ب٨) في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨)، ويفضل في مذيب خامل مثل dichloromethane، 1,2-dichloroethane، tetrahydrofuran، methanol أو ethanol، بصورة مفضلة مع ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من hydride فلز مثل sodium triacetoxy borohydride أو sodium cyano borohydride في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨). بالإضافة إلى ذلك، يفضل إضافة ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من مادة حمضية مثل حمض acetic أو حمض hydrochloric في ما يتعلق بمركب carbonyl (هـ٨) لإجراء التفاعل بكفاءة. تتنوع درجة حرارة التفاعل بالاعتماد على المادة البادئة، ولكنها لا تكون محددة. يجب أن تكون درجة الحرارة كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها ويفضل أن تصل درجة الحرارة إلى، مثلاً، من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤

ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

٥ (تحضير مركب (ب٨))

يكون مركب (ب٨) متوافر تجارياً، أو يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. وعندما يكون المركب (ب٨) غير متوافر تجارياً، فيمكن أن يحضر وفقاً للطريقة المنشورة والمعروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [III], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1332-1399.

ويمكن أن يكون المركب (ب٨) مادة نشطة بصرياً متوافرة تجارياً أو محضر بطرق معروفة للماهرين في الفن (انظر مثلاً Tetrahedron Letters, 1996, 37, 3219-3222). وباستخدام مادة كالمادة البادئة، يمكن تحضير المركب طبقاً للاختراع الحالي كمركب نشط بصرياً.

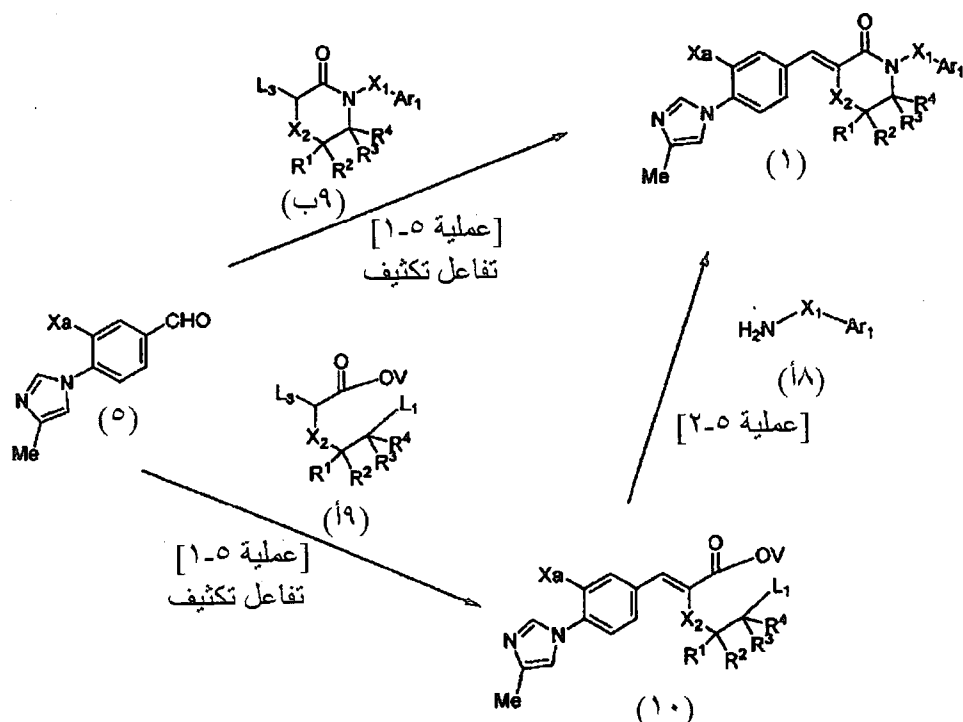
١٥ (تحضير مركب carbonyl (ه٨))

يكون المركب (ه٨) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. يكون مركب (ه٨) غير متوافر تجارياً، أو يمكن تحضيره وفقاً للطريقة المنشورة والمعروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., December 1977, 633-875.

٢٠ [المثال المرجعي ٢]

[الصيغة 16]



(حيث X₂ و X₁, Xa, L₁, R₄, R₃, R₂, R₁, Ar₁ يكونوا متماثلين كما هو محدد أعلاه، ويعني L₃ مجموعة triphenylphosphonium، مجموعة phosphite ester، أو مجموعة silyl، ويعني V مجموعة حماية لمجموعة carboxyl، مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة benzyl، مجموعة allyl، مجموعة triphenylmethyl، مجموعة tert-butyl، أو مجموعة tert-butyldimethylsilyl).

إن "المثال المرجعي ٢" هو طريقة تمثيلية لتحضير مركب (١) بتعريض مركب aldehyde (٥) ومركب amide (٩) لتفاعل تكثيف وفقاً "للعملية ١-٥"، أو بتحضير المركب (١) عن طريق تعريض مركب aldehyde (٥) ومركب ester (٩) إلى تفاعل تكثيف وفقاً "للعملية ١-٥".

١ للحصول على مركب (١٠) ثم يتفاعل المركب الناتج (١٠) مع مركب amine (٨) وفقاً "للعملية ٢-٥".

على الرغم من تنوع تفاعل التكثيف في "العملية ١-٥" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ التفاعل بطريقة معروفة تم الكشف عنها في تطبيقات عديدة. مثلاً يفضل تفاعل Wittig، تفاعل Horner-Emmons، أو تفاعل Peterson، مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 57-85.

يفضل أن يتم إجراء تفاعل Wittig، مثلاً، عن طريق تقليب المركب (٩ب) مع ٠.٨ إلى ١.٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب aldehyde (٥) في ما يتعلق بالمركب (٩ب) في مذيب في حضور ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٩ب). حيث، يكون L3 هو ملح triphenylphosphonium halide. في هذا التفاعل (١) يتم أولاً معالجة مركب (٩ب) وقاعدة لتشكيل phosphonium ylide، ثم يضاف إليه aldehyde (٥)، أو (٢) تضاف قاعدة لخليط من مركب (٩ب) ومركب aldehyde (٥). يمكن إجراء التفاعل بطريقة مماثلة باستخدام المركب (٩أ) بدلاً من المركب (٩ب). ويفضل إجراء التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل السهلة والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل methanol و ethanol؛ مذيبات halogenated مثل chloroform و dichloromethane؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة طبقاً للمادة البادئة والمذيب المستخدم. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate، potassium carbonate و sodium hydrogencarbonate؛ أملاح فلز قلوي alcohols مثل methoxide و sodium tert-butoxide و potassium؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز للمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة على سبيل المثال بين ٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية. يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة،

ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب عادة بتقنية تحليل كروماتوجرافي، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

يفضل أن يتم إجراء تفاعل Horner-Emmons، مثلاً، عن طريق تقليب المركب (٩ب) مع ٠.٨ إلى ١.٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب aldehyde (٥) في ما يتعلق بالمركب (٩ب) ٥

في مذيب، في حضور ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٩ب). حيث، يكون L3 هو phosphite ester. في هذا التفاعل (١) يتم أولاً معالجة مركب (٩ب) وقاعدة لتشكيل carbanion، ثم يضاف إليه مركب aldehyde (٥)، أو (٢) تضاف قاعدة لخليط من مركب (٩ب) ومركب aldehyde (٥). يمكن إجراء التفاعل بطريقة مماثلة باستخدام المركب (٩أ) بدلاً من المركب (٩ب). ويفضل إجراء التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل السهل والتقليب بدرجة مؤثرة. ١٠

يختلف المذيب المستخدم طبقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبيات قطيية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطيية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبيات alcohol مثل methanol و ethanol؛ ماء؛ وخليط مذيب من ذلك. ١٥

تختلف القاعدة المستخدمة طبقاً للمادة البادئة والمذيب المستخدم. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate، potassium carbonate و sodium hydrogencarbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride وأملاح فلز قلوي ammonium مثل sodium amide. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون مثلاً بين ٧٨-°مئوية إلى ١٥٠°مئوية. يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب

بتقنية تحليل كروماتوجرافي المستخدمة عادة، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

- يفضل أن يتم إجراء تفاعل Peterson، مثلاً، عن طريق تقليب المركب (٩ب) مع ٠.٨ إلى ١.٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب aldehyde (٥) في ما يتعلق بالمركب (٩ب) في مذيب، في حضور ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٩ب). حيث، يكون L3 هو مجموعة silyl. في هذا التفاعل (١) يتم معالجة مركب (٩ب) وقاعدة لتشكيل carbanion، ثم يضاف إليه aldehyde (٥)، أو (٢) تضاف قاعدة لخليط من مركب (٩ب) ومركب aldehyde (٥). يمكن إجراء التفاعل بطريقة مماثلة باستخدام المركب (٩أ) بدلاً من المركب (٩ب). ويفضل إجراء التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل السهل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، tetrahydrofuran، N,N-dimethylformamide و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل methanol و ethanol؛ ماء؛ وخليط مذيب من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة طبقاً للمادة البادئة والمذيب المستخدم. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate، potassium carbonate و sodium hydrogencarbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride وأملاح فلز قلوي ammonium مثل sodium amide. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين مثلاً -٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية. يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مفضلة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير

مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدم عادة، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

العملية (٢-٥)

"العملية (٢-٥)" هي طريقة تمثيلية لتحضير مركب (١) عن طريق تكثيف المركب (١٠) ومركب amine (٨). يتم إجراء هذه العملية مثلاً، عن طريق (١) إزالة حماية مجموعة الحماية للمركب (١٠) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، على سبيل المثال:

T. Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., NY, 1981,

١٠ ثم تعريض هذا المركب (١٠) لتكثيف إزالة هدرجة مع مركب amine (٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن على سبيل المثال:

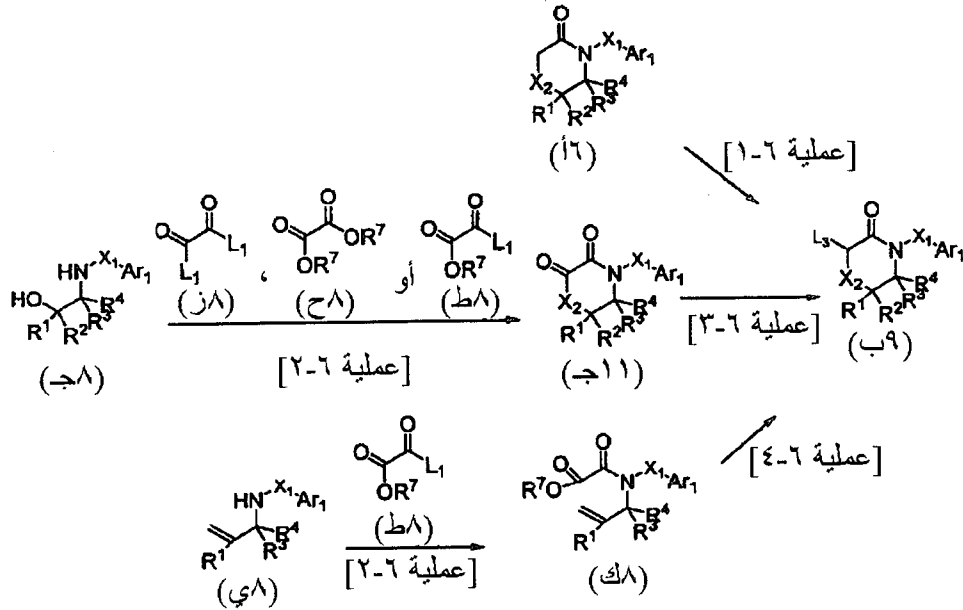
Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-

Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1136-

1162; Yuki Kagaku Jikken no Tebiki (Guide to Organic Chemistry Experiment) (4), ١٥ Kagaku Dojin, September 1990, 27-52

وتحويل المركب الناتج إلى المركب (١) تحت شروط قاعدية، أو (٢) تعريض المركب (١٠) لتفاعل اقتران مع مركب أمين (٨) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، وبإزالة حماية مجموعة الحماية التي يتبعها amidation داخل الجزيئات المقرر تحويلها للمركب (١). بالإضافة إلى ذلك، في هذه العملية، يتم تحويل المركب (١٠) والمركب amine (٨) إلى المركب (١) في خطوة واحدة عن طريق انتقاء شروط مثلى.

تحضير مركب amide (٩ب)



(حيث تكون X_2 و X_1 , R_4 , R_3 , R_2 , R_1 , L_3 , L_1 , Ar_1 كما هو معرف أعلاه، وتعني R_7 مجموعة lower alkyl).

إن صيغ التفاعل المذكورة أعلاه تكون طرق تمثيلية لتحضير مركب amide (ب٩). أي أن، على الرغم من تنوع مركب amide (ب٩) بالاعتماد على المادة البادئة، يمكن تحضيره بطرق معروفة للماهرين في الفن. مثلاً يفضل تحضير مركب amide (ب٩) وفقاً للعملية ٦-٦. باستخدام مركب amide (أ٦) كمادة بادئة؛ أو يتم تحويل المركب (ج١١) كمادة بادئة إلى المركب (أ٨) وفقاً للعملية ٢-٦. ثم يتم تحضير المركب amide (ب٩) من المركب (أ٨) وفقاً للعملية ٣-٦، أو يتم تحويل المركب (أ٨) كمادة بادئة إلى المركب (ك٨) وفقاً للعملية ٢-٦، ثم يحضر مركب amide (ب٩) من المركب (ك٨) وفقاً للعملية ٤-٦.

(تحويل مركب amide (أ٦) إلى مركب amide (ب٩))

على الرغم من تنوع "العملية ١-٦" وفقاً للمادة البادئة لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ العملية بطريقة معروفة للماهرين في الفن. مثلاً يفضل أن تكون "العملية ١-٦" هي (١) تفاعل Wittig (حيث تكون L_3 هي مجموعة triphenylphosphonium) التي فيها يكون مركب amide (أ٦) halogenated بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei
(Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.,
June 1992, 430-438

ثم يتفاعل مركب halogenated amide مع triphenylphosphine، انظر مثلاً،
5 (Organic Reaction, 1965, 14, 270). بصورة بديلة، تكون "العملية ٦-١" هي (٢) تفاعل
Horner-Emmons (حيث يكون L3 هو phosphite ester) التي فيها يكون مركب amide (١٦)
halogenated بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei
(Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.,
June 1992, 430-438

ثم يتم تحضير مركب amide (٩ب) عن طريق تفاعل Arbuzov (انظر على سبيل المثال
10 (Chemical Review, 1981, 81, 415) باستخدام alkyl phosphite أو عن طريق تفاعل Becker
(انظر مثلاً، Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1180) باستخدام
فلز phosphonite. بالإضافة إلى ذلك، في "العملية ٦-١" يمكن تحضير مركب amide (٩ب)
15 باستخدام مركب amide (١٦) و chlorophosphate في وجود قاعدة (انظر مثلاً، Journal of
(Organic Chemistry, 1989, 54, 4750). بصورة بديلة، تكون "العملية ٦-١" هي (٣) تفاعل
Peterson (حيث L3 هي مجموعة silyl) التي يحضر فيها المركب (٩ب) باستخدام مركب
amide (١٦) و chloride trialkylsilyl في وجود قاعدة (انظر مثلاً،
Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 248, 51).

20 (تحويل مركب amide (١١ج) إلى مركب amide (٩ب))

على الرغم من تنوع "العملية ٦-٣" وفقاً للمادة البادئة لا يتم فرض تحديد معين
عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ العملية
بطريقة معروفة للماهرين في الفن. مثلاً يفضل أن تجري "العملية ٦-٣" باختزال جزء
ester carbonyl إلى مجموعة alcohol، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei
25 (Organic Synthesis) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co.,
Ltd., April 1992, 159-266

ثم يتحول إلى مركب halogen، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1977, 331-450

للحصول على عامل كاشف Wittig (٩ب) (انظر مثلاً، 1965, 14, 270, Organic Reaction) أو عن طريق تفاعل Arbuzov (انظر مثلاً، 1981, 81, 415, Chemical Review) للحصول على عامل كاشف Horner-Emmons (٩ب). بصورة بديلة يمكن تحويل alcohol إلى عامل كاشف Wittig (٩ب) بتفاعله مع triaryl phosphorus hydrogen bromide (انظر مثلاً، 1996, 26, 3091-3095; Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1309-1331, Synth. Commun.).

تحضير مركب amide (١١ج))

يتنوع مركب amide (١١ج) وفقاً للمادة البادئة، ويمكن تحضيره بطريقة معروفة للماهرين في الفن. على سبيل المثال، يمكن بصورة مفضلة تحضير مركب amide (١١ج) باستخدام المركب (٨ج) كمادة بادئة وفقاً "للمعملية ٦-٢". يفضل، مثلاً، أن يتم تطوير هذا التفاعل بكفاءة برج المركب (٨ج) بشدة ١ و ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨ز) في ما يتعلق بالمركب (٨ج) في مذيب تفاعل ثنائي الطور من مذيب عضوي ومحلول مائي قاعدي. يتنوع المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل وفقاً إلى المادة البادئة، ولكن لا يتم تحديده بصورة خاصة. بصورة مفضلة، يقوم المذيب أو خليط المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل الأمثلة المفضلة من المذيب العضوي على مذيبات ether مثل diethyl ether، مذيبات halogenated مثل

1,2-dichloroethane، methylene chloride، chloroform، ومذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene. يفضل استخدام المحلول المائي القاعدي عند ١ مكافئ جزيئي، وليس أقل من ذلك، وتشتمل الأمثلة المفضلة لذلك على محاليل مائية من أملاح فلز قلوي مثل sodium hydroxide، potassium hydroxide، sodium carbonate، potassium carbonate، sodium hydrogencarbonate، و cesium carbonate. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل، مثلاً، أن تكون من -٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يكتمل التفاعل في نصف ساعة إلى

٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور.

٥ بصورة بديلة، يمكن إجراء "العملية ٦-٢" بتفاعل مركب (٨ج) و يفضل ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨ز) في ما يتعلق بالمركب (٨ج) في وجود قاعدة مثل amine عضوي (يفضل عند ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية إلى المركب (٨ج)). تشتمل الأمثلة المفضلة من amine عضوي على triethylamine، isopropylethylamine و pyridine. يتنوع المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين. بصورة مفضلة، يقوم المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل الأمثلة المفضلة لمذيب عضوي على مذيبات ether مثل diethyl ether، مذيبات halogenated مثل methyl chloride، 1,2-dichloroethane، و chloroform، ومذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، و يفضل مثلاً أن تكون بين -٧٨° إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يتم التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور.

٢٠ بصورة بديلة، يمكن بكفاءة إجراء "العملية ٦-٢" بتسخين مركب (٨ج) ويفضل ١ إلى ٢٠ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨ح: R7 تعني مجموعة lower alkyl) في ما يتعلق بالمركب (٨ج). يتنوع المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل وفقاً إلى المادة البادئة، ولكن لا يكون محدد على وجه الدقة. بصورة مفضلة، يقوم المذيب أو خليط المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل الأمثلة المفضلة من المذيب العضوي على مذيبات ether مثل diethyl ether، مذيبات halogenated مثل 1,2-methylene chloride، و 1,2-dichloroethane، ومذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene، ومذيبات قطبية مثل dimethylformamide و N-methylpyrrolidone، مذيبات alcohol مثل methanol، ethanol، 2-propanol و tert-butanol. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن إجراء التفاعل

بكفاءة في غياب المذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين ٥٠° إلى ٢٠٠° مئوية. يفضل أن يتم التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور.

بصورة بديلة، يمكن بكفاءة إجراء "العملية ٦-٢" باستخدام مركب (٨ج) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨ط) في ما يتعلق بالمركب (٨ج) تحت شروط التفاعل الموصوف أعلاه أو اتحادات منه. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تطوير هذه العملية بكفاءة بإضافة حفاز محول لطور quaternary ammonium مثل tetrabutylammonium chloride أو benzyltriethylammonium chloride، أو إضافة مركب حمضي مثل حمض p-toluenesulfonic أو حمض camphorsulfonic.

تحضير المركبات (٨ز)، (٨ح)، و(٨ط)

المركبات (٨ز)، (٨ح)، و(٨ط) تكون متوافرة تجارياً أو تحضر بطرق معروفة للماهرين في الفن. وعندما لا تتوافر المركبات (٨ز)، (٨ح)، و(٨ط) تجارياً، يمكن تحضير هذه المركبات بواسطة esterifying و halogenating مشتقات حمض oxalic المقابلة بطرق معروفة للماهرين في الفن.

تحويل مركب (٨ك) إلى مركب oxomorpholine (٩ب)

على الرغم من تنوع "العملية ٦-٤" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ العملية بطرق معروفة للماهرين في الفن. فمثلاً، يتم تحويل المركب (٨ك) إلى مشتق hemiacetal وذلك عن طريق انشقاق مؤكسد وبلورة داخل جزيئات جزء olefin، بعد التحويل إلى مركب halogen، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-

Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], ٢٥

edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1977, 331-

450

يتم تحويل مركب halogen إلى عامل كاشف Wittig (٩ب) (انظر مثلاً، Organic Reaction, 1965, 14, 270) أو بتفاعل Arbuzov (انظر مثلاً، Chemical Review, 1981, 81, 415) للحصول على عامل كاشف Horner-Emmons (٩ب). يمكن أيضاً تحويل مشتق hemiacetal إلى عامل كاشف Wittig (٩ب) عن طريق التفاعل مع triaryl phosphorus hydrogen bromide (انظر مثلاً، Synth. Commun. 1996, 26, 3091-3095; Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1309-1331). على الرغم من تنوع الانشقاق المؤكسد من جزء olefin وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. ويمكن تنفيذ التفاعل بطريقة معروفة تم الكشف عنها في تطبيقات عديدة. مثلاً يفضل تأكيد ozone، انظر مثلاً: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 15, Sanka to Kangen (oxidation and Reduction) [I-2], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1976, 563-603
يمكن بشكل ناجح متابعة الانشقاق المؤكسد والتبلور داخل الجزيئات تحت شروط تفاعل مناسبة لتحضير مركب (٩ب) بكفاءة. ١٥

تحضير مركب ((٨ك))

على سبيل المثال، بصورة مفضلة يمكن تحضير المركب (٨ك) باستخدام المركب (٨ي) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (٨ط) في ما يتعلق بالمركب (٨ي) وفقاً "للعملية ٦-٢" الموصوفة أعلاه.

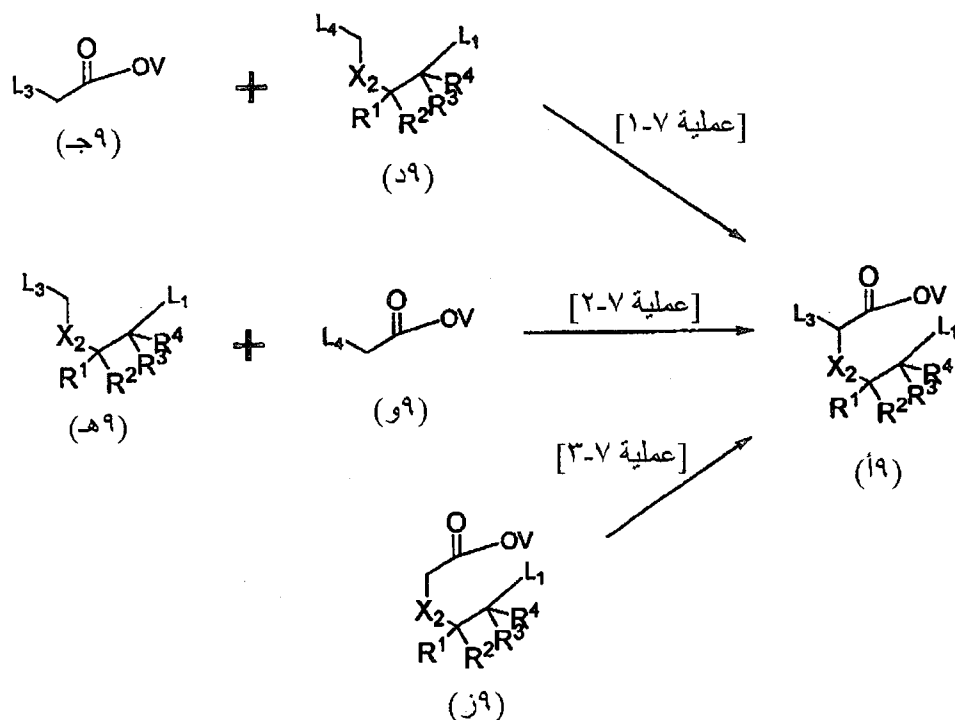
تحضير مركب ((٨ي))

يكون المركب (٨ي) متوافر تجارياً أو يحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن. وعندما يكون المركب (٨ي) غير متوافر تجارياً يفضل إجراء amination مائية داخل الجزيئات لأجل amine أو مركب sulfonylamide له مجموعة arenyl باستخدام حفاز فلز في ربط R4 و X1 لتشكيل دائرة مغايرة تحتوي على nitrogen، انظر مثلاً: ٢٠

Journal of the American Chemical Society, 2003, 125, 11956; Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5421-5424 ٢٥

على الرغم من تنوع التفاعل وفقاً للمادة البادئة لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. بصورة مفضلة يستخدم ٠.٠٠٠١ إلى ٠.١ مكافئات جزيئية جرامية من معقد palladium في ما يتعلق بالمادة البادئة كحزاز فلز. تشتمل أمثلة معقد (II) acetate palladium، tetrakis (triphenyl phosphine) palladium(II) ٥، allylpalladium chloride dimmer، بالإضافة لذلك، مثلاً، بالإضافة ٠.٠٠٠١ إلى ٠.١ مكافئات جزيئية جرامية من المركب الترابطي phosphorus فيما يتعلق بالمادة البادئة، يمكن أيضاً تطوير التفاعل بكفاءة. مثلاً، تشتمل أمثلة المركب الترابطي phosphorus على 1,1'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl ١٠، bis(diphenylphosphino)ferrocene. يمكن أيضاً تطوير التفاعل بكفاءة، مثلاً، بالإضافة ٠.٠٠٠١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض hydrochloric أو حمض acetic في ما يتعلق بالمادة البادئة. يتنوع المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل وفقاً إلى المادة البادئة، ولكن لا يتم تحديده. بصورة مفضلة، يقوم المذيب أو خليط المذيب بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل الأمثلة المفضلة من المذيب العضوي على مذيبات ether مثل diethyl ether و tetrahydrofuran، مذيبات halogenated مثل methylene chloride، و 1,2-dichloroethane، مذيبات غير قطبية مثل toluene و xylene، مذيبات قطبية مثل dimethylformamide و N-methylpyrrolidone، ومذيبات alcohol مثل methanol، ethanol، 2-propanol و tert-butanol. يجب أن تكون درجة الحرارة كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها ويفضل أن تصل درجة الحرارة إلى، مثلاً، ٥٠ إلى ٢٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

(تحضير مركب (١٩))



حيث تكون $R^1, R^2, R^3, R^4, V, L^1, L^3$ و X_2 كما هو معروف أعلاه، و L^4 هو نفس L^1 المحدد).

إن صيغ التفاعل المذكورة أعلاه تكون طرق تمثيلية لتحضير مركب (19). أي أن المركب (19) يكون متوافر تجارياً أو يمكن أن يحضر وفقاً لصيغ التفاعل المذكورة أعلاه المعروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

C. Patois, et al., Synth. Commun., 1991, 22, 2391; J. A. Jackson, et al., J. Org.

Chem., 1989, 20, 5556.

على سبيل المثال، تتم معالجة مركب phosphonate ester (9ج) في "العملية ١-٧" مع ١ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من المركب (9د) في ما يتعلق بمركب phosphonate ester (9ج) تحت شروط قاعدة للحصول على المركب (19) المرغوب. بصورة بديلة، تتم معالجة المركب (9هـ) في "العملية ٢-٧" مع ١ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من مركب ester (9و) في ما يتعلق بالمركب (9هـ) تحت شروط قاعدية للحصول على المركب (19) المرغوب. بالإضافة إلى ذلك، يمكن الحصول على المركب (19) المرغوب من المركب (9ز) وفقاً للعمليات "٣-٧"، "المماثلة للعمليات ١-٧".

٢٥

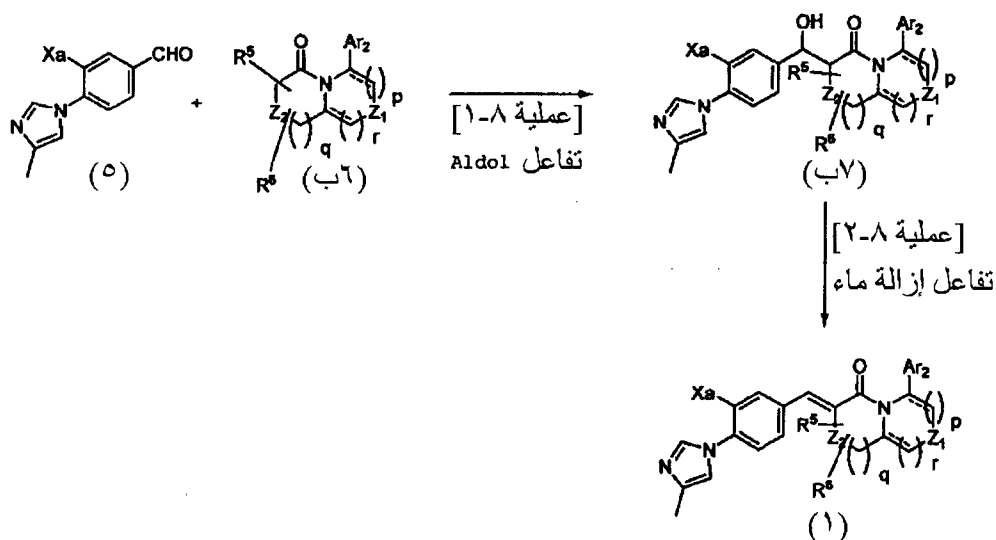
٣٠

تتنوع القاعدة المستخدمة في العملية وفقاً للمادة البادئة، لكن دون تحديد. يفضل مثلاً استخدام ١ إلى ١.٥ مكافئات جزيئية لقاعدة في ما يتعلق بالمادة البادئة. تشتمل أمثلة القاعدة على lithium diisopropylamide، n-butyl lithium، sodium hydride، lithium bis(trimethylsilyl) amide، و sodium bis(trimethylsilyl)amide. يتنوع المذيب المستخدم في هذه العملية وفقاً للمادة البادئة ولكن دون تحديد معين طالما أن المذيب قادر على إذابة المادة البادئة لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل أمثلة المذيب على N,N-dimethylformamide، tetrahydrofuran، diethylether، toluene، hexane، و hexamethylphosphoric triamide و خلطات مذيب مذكورة سابقاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون درجة الحرارة بين -٧٨° إلى ١٥٠° مئوية. يتم هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

يكون المركب phosphonate ester (٩ج)، المركب (٩د)، المركب (٩هـ)، مركب ester (٩و)، والمركب (٩ز) متوافرين تجارياً أو يمكن تحضيرهم بطرق معروفة للماهرين في الفن.

[المثال المرجعي ٣]

[الصيغة 19]



(حيث --- تعني رابطة فردية أو رابطة مزدوجة، Ar₂، Z₁، Z₂، R₅، R₆، Xa، p، q و r تكون مماثلة كما هو محدد أعلاه).

تحضير مركب (١)

يمكن تحضير المركب (١) باستخدام مادة مجمعة aldol (٧ب) وفقاً "للعملية ٨-٢". وعلى الرغم من تنوع تفاعل إزالة الماء (dehydration) في "العملية ٨-٢" وفقاً للمادة البادئة، دون فرض تحديد معين عليه طالما أن التفاعل يجرى تحت شروط تفاعل مناسبة للموجودة في هذا التفاعل. ويمكن تنفيذ التفاعل بطريقة معروفة تم الكشف عنها في تطبيقات عديدة، انظر مثلاً: ٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 194-226.

على سبيل المثال (١) يفضل معالجة المادة المجمعة aldol (٧ب) مع ٠.١ إلى ١٠٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض في ما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (٧ب)، انظر مثلاً: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 194-196

أو (٢) تتحول مجموعة alcohol من المادة المجمعة aldol (٧ب) إلى مجموعة carboxylate ester مثل مجموعة acetyl، مجموعة sulfonate ester، أو مجموعة مغادرة مثل ذرة halogen، ثم تتم معالجة المنتج الناتج مع ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بالمنتج الناتج، انظر مثلاً: ١٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 198-205. ٢٠

في العملية المذكورة سابقاً، (١) يتنوع الحمض، المذيب ودرجة الحرارة المستخدمين وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين. تشتمل أمثلة الحمض المفضلة على حمض hydrochloric، حمض sulfuric، حمض phosphoric، حمض potassium hydrosulfuric، حمض oxalic، حمض p-toluenesulfonic، معقد boron trifluoride ether، thionyl chloride، و aluminium oxide. على الرغم من إمكانية إجراء التفاعل في غياب المذيب في بعض الحالات، يستخدم المذيب أو خليط المذيب القادر على إذابة المادة البادئة لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشتمل الأمثلة المفضلة للمذيب على ٢٥

- مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ مذيبات قطبية مثل acetone، dimethylsulfoxide و hexamethylphosphoroamide؛ مذيبات halogenated مثل chloroform و methylene chloride وماء. في بعض الحالات، يقوم اتحاد من حمض وقاعدة عضوية مثل pyridine بتحسين نسبة التفاعل وإنتاجية التفاعل. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠° مئوية. يتم هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور.
- ٥
- ١٠ في العملية المذكورة أعلاه (٢)، تشتمل الأمثلة المفضلة لمجموعات المغادرة على مجموعة acetyl، مجموعة methanesulfonate ester، مجموعة p-toluenesulfonate ester، ذرة chlorine، ذرة bromine، وذرة iodine. تتنوع عملية التحويل إلى مجموعات المغادرة وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين ويمكن إجرائها وفقاً لطريقة معروفة للماهرين في الفن. يفضل تنفيذ العملية باستخدام ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل acylating، عامل sulfonating، أو عامل halogenating في ما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (٧ب) في مذيب أو خليط مذيب. وتشتمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبات halogenated مثل methylene chloride و chloroform، مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene، مذيبات ether مثل tetrahydrofuran و ethylene glycol dimethyl ether. تشتمل أمثلة عامل acylating على acetyl chloride و acetic anhydride. وتشتمل أمثلة عامل sulfonating على methanesulfonate chloride و p-toluenesulfonate chloride. تشتمل أمثلة عامل halogenating على thionyl chloride. في هذه العملية أيضاً، يمكن تحضير المركب المطلوب بكفاءة باستخدام قاعدة مثل pyridine أو triethylamine، مثلاً، عند ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية في ما يتعلق بالمادة المجمعة aldol (٧ب) أو كمذيب. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة على سبيل المثال بين ٧٨-١٠٠° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير
- ٢٠
- ٢٥

المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل، التبلور. يفضل تنفيذ العملية الثانية، تحديداً، تفاعل الإزالة، مثلاً في مذيب halogenated مثل methylene chloride أو chloroform؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ مذيب قطبي مثل acetonitrile، dimethylformamide، أو dimethylsulfoxide؛ مذيب ether مثل tetrahydrofuran أو ethylene glycol dimethyl ether؛ أو خليط مذيب منه. تشمل الأمثلة المفضلة للقاعدة على قاعدة عضوية مثل triethylamine، 4-dimethylaminopyridine، pyridine، diazabicycloundecene؛ أملاح قلوية quaternary ammonium مثل tetrabutylammonium hydroxide؛ أملاح فلزية قلوية من sodium methoxide أو potassium tert-butoxide، sodium hydroxides، lithium carbonate مثل carbonates، sodium hydroxide، lithium carbonate مثل lithium carbonate؛ وعوامل كاشفة فلزية عضوية مثل lithium diisopropylamide. يفضل استخدام القواعد عند ١ إلى ١٠ مكافئات جزئية جرامية للمنتج الناتج. ويمكن أيضاً استخدام قاعدة عضوية مثل pyridine كمذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون على سبيل المثال بين -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي المستخدمة عادة، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

تحضير ناتج aldol (٧ب))

يمكن تحضير ناتج aldol (٧ب)، مثلاً، باستخدام مركب aldehyde (٥) و ١ إلى ٥ مكافئات جزئية جرامية من مركب lactam (٦ب) في ما يتعلق بمركب aldehyde (٥) وفقاً "العملية ٨-١". على الرغم من أن تنوع تفاعل aldol في "العملية ٨-١" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض أي تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مماثلة للموجودة في التفاعل. يمكن تنفيذ التفاعل بطريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei
(Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co.,
Ltd., July 1992, 94-100

مثلاً، يفضل تنفيذ تفاعل aldol عن طريق (١) إجراء enolation لأجل مركب lactam (٦ب) مع ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من القاعدة (يفضل مثلاً lithium diisopropylamide، sodium methoxide، sodium hydride، sodium amide، butyl lithium أو potassium tert-butoxide) في ما يتعلق بمركب lactam (٦ب) إلى enolate فلز قلوي ثم تفاعل فلز قلوي ناتج مع مركب aldehyde (٥)، انظر مثلاً: ٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 97-98

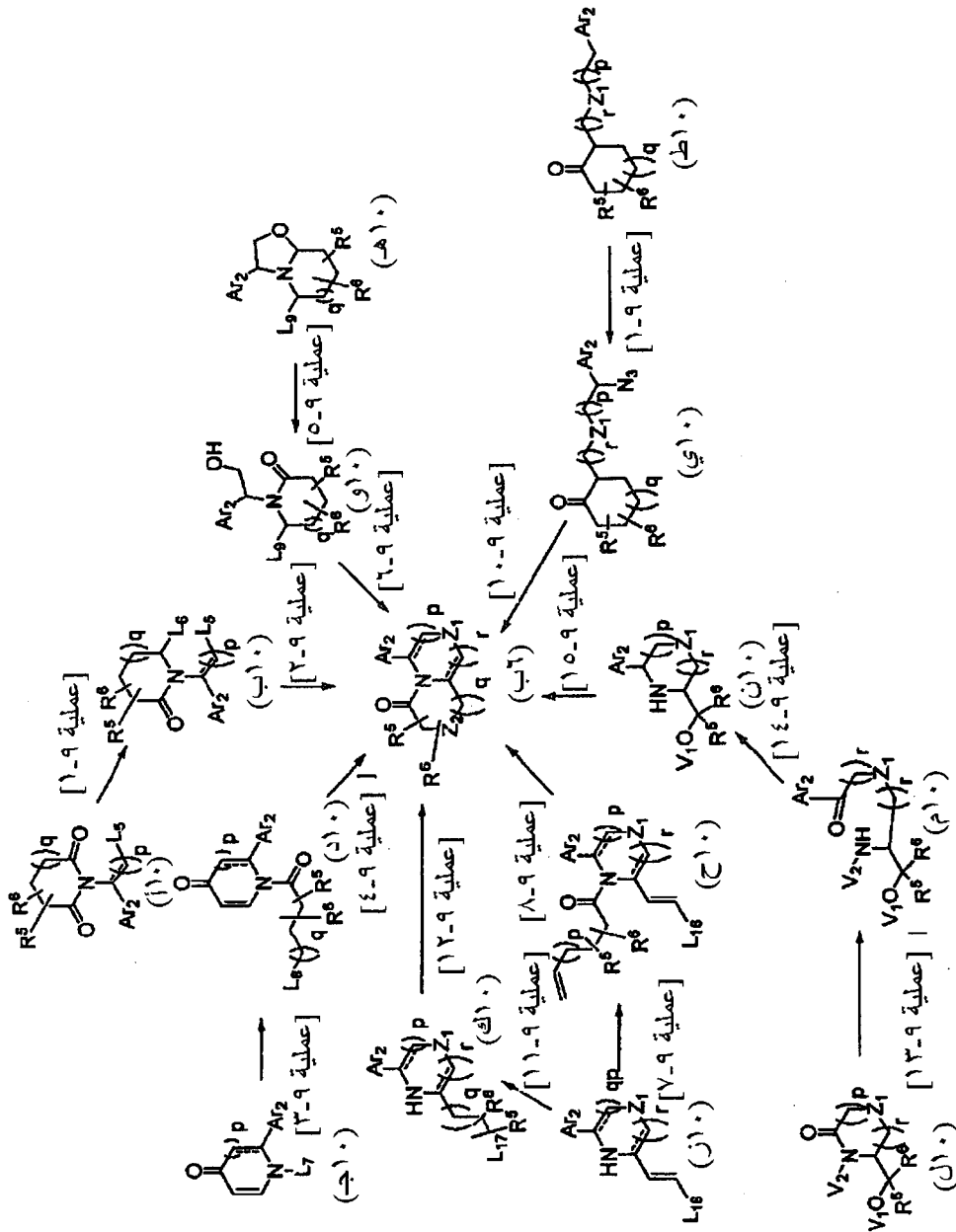
أو (٢) إجراء enolation لأجل مركب lactam (٦ب) مع ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة (يفضل مثلاً، lithium diisopropylamide، butyl lithium، sodium amide، sodium hydride، sodium methoxide، أو potassium tert-butoxide) في ما يتعلق بمركب lactam (٦ب) إلى enolate فلز قلوي، ثم يتفاعل enolate الفلز القلوي الناتج مع عامل كاشف silicon halide (يفضل، مثلاً، trimethylchlorosilane أو tert-butyldimethylchlorosilane) للحصول على silyl enol ether ثم يتفاعل silyl enol ether الناتج مع مركب aldehyde (٥)، مثلاً في وجود ٠.٠٥ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من حمض Lewis (يفضل مثلاً titanium tetrachloride أو boron trifluoride) في ما يتعلق بمركب lactam (٦ب)، انظر مثلاً: ١٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 96-97. ٢٠

يتنوع المذيب المستخدم ودرجة حرارة التفاعل وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد على وجه الخصوص. إن الأمثلة المفضلة من المذيب أو خليط المذيب القادر على إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل تشتمل على مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether، مذيبات halogenated مثل methyl chloride، 1,2-dichloroethane، و chloroform، ومذيبات غير قطبية مثل benzene و toluene. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، و يفضل مثلاً أن تكون درجة الحرارة بين ٢٥

-٧٨° إلى درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يتم التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عامة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل، التبلور. ٥

تحضير مركب lactam (٦ب))



١٥ (حيث تعني :— رابطة فردية أو رابطة مزدوجة، Ar₂، L₁، Z₁، R₅، R₆، p، q و r تكون مماثلة كما هو محدد أعلاه؛ L₅ يعني مجموعة alkyl ester مثل methyl ester أو مجموعة ethyl ester، مجموعة alkyl ketone مثل acetyl، مجموعة araalkyl ketone مثل phenyl ketone، methyl ketone، arylketone مثل مجموعة benzoyl؛ L₆ تعني مجموعة alkoxy مثل methoxy أو مجموعة ethoxy؛ L₇ تعني مجموعة حماية carbamate مثل tert-butylcarbamate، methylcarbamate، benzylcarbamate، أو مجموعة

٢٠

حماية amide مثل مجموعة acetyl؛ L8 تعني ذرة halogen مثل ذرة bromine أو ذرة iodine؛
 و L9 تعني nitrile، مجموعة alkyl ester مثل مجموعة methyl ester، أو مجموعة alkyl
 ketone مثل مجموعة acetyl، L16 تعني ذرة hydrogen، مجموعة alkyl مثل مجموعة
 methyl أو ethyl، مجموعة phenyl التي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ بدائل منتقاة من
 مجموعة استبدال A1 المذكورة سابقاً، مجموعة ester مثل methyl ester أو مجموعة ethyl
 ester، مجموعة phosphate ester مثل dimethyl phosphate أو diethyl phosphate،
 مجموعة alkylsulfonyl مثل مجموعة methylsulfonyl، أو مجموعة arylsulfonyl مثل
 مجموعة phenylsulfonyl؛ L17 تعني مجموعة alkyl ketone مثل مجموعة acetyl، مجموعة
 aryl ketone مثل مجموعة benzoyl، مجموعة ester مثل formyl،
 methyl ester، أو مجموعة ethyl ester، أو مجموعة aryl ester مثل مجموعة
 (phenyl ester)؛ V1 تعني hydrogen أو مجموعة حماية من مجموعة hydroxyl مثل
 benzyl، methoxymethyl، tert-butyl dimethylsilyl أو مجموعة tert-butyl diphenylsilyl؛ و
 V2 تعني hydrogen، مجموعة حماية carbamate مثل methylcarbamate،
 benzylcarbamate، أو مجموعة tert-butyl carbamate، أو مجموعة حماية amide مثل
 مجموعة acetyl). ١٥

إن صيغ التفاعل المذكورة أعلاه هي طرق تمثيلية لتحضير مركب lactam (٦ب).
 أي أن، (١) مركب lactam (٦ب) يتم تحضيره باستخدام مركب imido (١٠أ)
 المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن (انظر، مثلاً،
 Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4361) كمادة بادئة، تحويل مركب imido (١٠أ) إلى
 مركب alkoxy lactam (١٠ب) وفقاً للعملية ٩-١، ثم يجري تفاعل إضافة الكربون تعاقبياً و
 تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-٢"، (٢) يتم تحضير مركب lactam (٦ب) باستخدام
 مركب 4-pyridone (١٠ج) المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن
 (انظر، مثلاً، Tetrahedron Letters, 1986, 27, 4549) كمادة بادئة، تحويل مركب
 4-pyridone (١٠ج) إلى مركب acylated (١٠د) وفقاً للعملية ٩-٣، ثم يجري
 تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-٤" (٣) يتم تحضير مركب lactam (٦ب) باستخدام مركب
 oxazolidine (١٠هـ) المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين
 في الفن (انظر مثلاً، European Journal of Organic Chemistry, 2004, 23, 4823)

- كمادة بادئة، تحويل مركب oxazolidine (١٠هـ) إلى مركب amide alcohol (١٠و) وفقاً "للعملية ٩-٥"، ثم يجرى تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-٦"؛ (٤) يتم تحضير مركب lactam (٦ب) باستخدام مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن (انظر مثلاً Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5421; Tetrahedron Letters, 2004, 45, 4895) كمادة بادئة، تحويل مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ج) إلى مركب acylated (١٠ح) وفقاً "للعملية ٩-٧"، ثم يجرى تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-٨"؛ (٥) يتم تحضير مركب lactam (٦ب) باستخدام مركب cycloalkyl ketone (١٠ط) المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن (انظر، مثلاً، Journal of the Organic Chemistry, 2001, 66, 886) كمادة بادئة، تحويل مركب cycloalkyl ketone (١٠ط) إلى مركب azidated (١٠ي) وفقاً "للعملية ٩-٩"، ثم يجرى تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-١٠"؛ (٦) يتم تحضير مركب lactam (٦ب) باستخدام مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) كمادة بادئة، تحويل مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) إلى مركب (١٠ك) وفقاً "للعملية ٩-١١"، ويجرى تفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-١٢"؛ أو (٧) يتم تحضير مركب lactam باستخدام المركب (١٠١) المتوافر تجارياً أو المحضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن كمادة بادئة، تحويل المركب (١٠١) إلى المركب (١٠م) وفقاً "للعملية ٩-١٣"، إجراء إزالة حماية ذرة nitrogen وعملية amination اختزالية داخل الجزيء للحصول على مركب (١٠ن) في "العملية ٩-١٤"، وتجرى عملية إزالة الحماية لذرة oxygen وتفاعل إغلاق حلقة في "العملية ٩-١٥".
- ٢٠ (تحويل مركب imido (١٠أ) إلى مركب alkoxylactam (١٠ب))
- على الرغم من تنوع الاختزال الجزئي لمجموعة imido في "العملية ٩-١" وفقاً للمادة البادئة، يمكن إجراء التفاعل بطريقة معروفة للماهرين في الفن تحت ظروف مماثلة لظروف هذا التفاعل. يفضل مثلاً تحضير مركب alkoxylactam المطلوب (١٠ب) عن طريق تفاعل مركب imido (١٠أ) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من sodium borohydride في ما يتعلق بمركب imido (١٠أ) في مذيب alcohol مثل methanol، انظر مثلاً:
- ٢٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 207-237;

أو تفاعل مركب imido (أ١٠) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من borane في ما يتعلق بالمركب imido (أ١٠) في مذيب ether مثل tetrahydrofuran (انظر مثلاً): ٥

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 237-248

ثم في مذيب alcohol مثل methanol في وجود ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض غير عضوي مثل حمض sulfuric في ما يتعلق بمركب imido (أ١٠). بصورة بديلة، مثلاً، يمكن تحضير مركب alkoxy lactam المطلوب (أ١٠) في خطوة واحدة بتفاعل مركب imido (أ١٠) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من sodium borohydride في ما يتعلق بمركب imido (أ١٠) في وجود ٠.١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من حمض غير عضوي مثل حمض sulfuric في ما يتعلق بمركب imido (أ١٠) في مذيب alcohol مثل methanol (انظر مثلاً، Tetrahedron: symmetry, 1998, 9, 4361). لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون مثلاً بين -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عادة، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور. ١٥ ٢٠

(تحويل مركب alkoxy lactam (أ١٠) إلى مركب lactam (ب٦))

في "العملية ٩-٢"، يمكن تحضير مركب lactam (ب٦) المطلوب عن طريق معالجة L5 من مركب alkoxy lactam (أ١٠) مع عامل كاشف Wittig، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 24, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, 254-262 ٢٥

أو مع عامل كاشف Grignard، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 24, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 59-72

أو مع عامل كاشف alkyl lithium، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 24, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 9-51

ليتحول إلى مشتق olefin، ثم يعالج مع حمض مثل حمض hydrochloric. على سبيل المثال، يمكن الحصول على مركب lactam (٦ب) المطلوب مع إنتاجية عالية بتقليب مركب alkoxy lactam (١٠ب) و ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف Grignard مثل trimethylsilylmethyl magnesium chloride في ما يتعلق بمركب alkoxy lactam (١٠ب) في وجود ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من cerium chloride في ما يتعلق بمركب alkoxy lactam (١٠ب) في مذيب ether مثل tetrahydrofuran، ثم يعالج مشتق olefin الناتج مع حمض غير عضوي مثل حمض hydrochloric (انظر مثلاً، Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4361). لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة مثلاً بين -٧٨°مئوية إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية كروماتوجرافية مستخدمة عادة، استخلاص و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

(تحويل مركب 4-pyridone (١٠ج) إلى مركب acylated (١٠د))

في "العملية ٩-٣"، يكون تفاعل إزالة الحماية من جزء amine متبوعاً بتفاعل amination. يمكن إجراء تفاعل إزالة حماية لمركب (١٠ج) بواسطة طريقة تم الكشف عنها في تطبيقات عديدة، انظر مثلاً:

T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 1981.

ويمكن الحصول على مركب amine من مركب carbamate مقابل (يفضل على سبيل المثال، مركب tert-butylcarbamate، مركب benzyl carbamate، أو مركب amide (9-fluorenylmethyl carbamate) أو يمكن الحصول على مركب amine من مركب مقابل (يفضل على سبيل المثال، مركب formamide، مركب acetamide، أو مركب trifluoroacetamide). على الرغم من تنوع شروط تفاعل إزالة الحماية هذا وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض أي تحديد معين عليه طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، وكما يمكن استخدام طريقة معروفة. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ تحت شروط تفاعل مناسبة ويمكن مراقبة سير التفاعل عن طريق تقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عادة و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور. على الرغم من تنوع تفاعل amidation وفقاً للمادة البادئة لا يتم فرض تحديد معين عليها طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مشابهة لشروط هذا التفاعل. ويمكن تنفيذ التفاعل بطريقة معروفة يتم الكشف عنها في منشورات عديدة، انظر، مثلاً،

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], ١٥ edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1136-1162.
مثلاً، يفضل، ١) يتفاعل مركب amine و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب acid halide في ما يتعلق بمركب amine تحت شروط قاعدية، انظر، مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], ٢٠ edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1142-1145
أو ٢) يتفاعل مركب amine و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب حمض carboxylic في ما يتعلق بمركب amine باستخدام ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل تكثيف في ٢٥ ما يتعلق بمركب amine:

(Yuki Kagaku Jikken no Tebiki (Guide to Organic Chemistry Experiment) (4),

Kagaku Dojin, September 1990, 27-52).

وفقاً لما ذكر أعلاه (١) تتنوع القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين. على سبيل المثال، يفضل استخدام ١ إلى ١٠٠ مكافئ جزئي من قاعدة ٥ في ما يتعلق بمركب amine. تشمل الأمثلة المفضلة للقاعدة على triethylamine، pyridine، amine، N,N-diisopropylethylamine، lutidine، quinoline، و isoquinoline. لا يتم تحديد المذيب المستخدم على وجه الخصوص طالما أنه يكون قادراً على إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل، وتشتمل الأمثلة المفضلة له على tetrahydrofuran و 1,4-dioxane. بالإضافة إلى ذلك، يمكن في بعض الحالات استخدام القاعدة كمذيب. بصورة ١٠ بديلة، يمكن استخدام نظام توزيع ثنائي الطبقة من محلول قلوي مائي كقاعدة ومذيب halogenated. يفضل أن يكون محلول قلوي مائي هو، مثلاً، محلول مائي من sodium hydroxide أو potassium hydroxide. يفضل أن يكون المذيب halogenated، مثلاً، methylene chloride أو 1,2-dichloroethane. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإكمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة، ويفضل أن تكون، مثلاً، بين درجة التبريد بالتلج إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت ١٥ شروط تفاعل مناسبة ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عادة و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

وفقاً لما ذكر أعلاه (١) يتنوع عامل التكثيف المستخدم وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين. تشمل الأمثلة المفضلة لعامل التكثيف على ٢٠ 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl amino) phosphonium hexafluoro phosphonate، diethylcyanophosphonate، و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride. يفضل استخدام ١ إلى ٢ مكافئات جزئية جرامية من عامل تكثيف في ما يتعلق بحمض carboxylic مستخدم. بالإضافة إلى ذلك، ولتطوير التفاعل بكفاءة، مثلاً، يتم إضافة ١ إلى ٢ مكافئات ٢٥ جزئية جرامية من N-hydroxysuccinimide أو N-hydroxybenzotriazole في ما يتعلق بمركب حمض carboxylic المستخدم. ويفضل إجراء التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر

إمكانية التشغيل السهل والتقليب بدرجة مؤثرة. يتنوع المذيب المستخدم طبقاً للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يسمح بإذابة المادة البادئة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبات halogenated مثل methylene chloride و 1,2-dichloroethane ومذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإكمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة، ويفضل أن تكون، مثلاً، بين درجة التبريد بالثلج إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عادة و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور.

تحويل مركب acylated (١٠د) إلى مركب lactam (٦ب))

"العملية ٩-٤" هي تفاعل تدوير من خلال تكوين شق. يمكن الحصول، مثلاً، على مركب lactam المطلوب (٦ب) بإنتاجية عالية عن طريق تفاعل مركب (١٠د) و، يفضل، ١ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف alkyl-tin مثل tributyl tin في ما يتعلق بالمركب (١٠د)، ويفضل، في وجود ٠.١ إلى ١ مكافئات جزيئية جرامية من بادئ شق مثل 2,2-azobis (isobutylnitrile) في ما يتعلق بالمركب (١٠د) في مذيب غير قطبي مثل toluene. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكون كامنة لإتمام التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة مثلاً بين ٥٠° مئوية إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عادة و/أو تقنية معروفة للماهر في الفن، مثل التبلور. بالإضافة إلى ذلك، وبعد تكوين الحلقة، يمكن تحويل Z1 بطرق مختلفة باستخدام مجموعة ketone بطريقة معروفة للماهرين في الفن، مثلاً، تفاعل اختزال انظر، مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 159-266;

تفاعل إضافة، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 9-72;

أو تفاعل إضافة وتفاعل إزالة الماء، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 57-85.

تحويل مركب oxazolidine (١٠هـ) إلى مركب amide alcohol (١٠و))

إن "العملية ٩-٥" هي تفاعل شق تأكسدي من حلقة oxazolidine لتحويل مركب (١٠هـ) إلى مركب amide alcohol (١٠و). يعني أنه، يمكن الحصول على مركب amide alcohol (١٠و) بإنتاجية عالية، على سبيل المثال، بواسطة تفاعل مركب (١٠هـ) بطريقة مفضلة و ٢ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من potassium permanganate فيما يتعلق بالمركب (١٠هـ) في مذيب يحتوي على ماء مثل خليط ماء و acetone (انظر، على سبيل المثال، European Journal of Organic Chemistry, 2004, 23, 4823)؛ أو، على سبيل المثال، بواسطة تفاعل مفضل لمركب (١٠هـ) و ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من bromine فيما يتعلق بالمركب (١٠هـ) في مذيب halogenated مثل methylene chloride (انظر، على سبيل المثال، Synlett. 1994, 2, 143). يختلف المذيب المستخدم في هذه العملية اعتماداً على المادة البادئة والعامل المؤكسد المستخدم، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيط التفاعل. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، التبريد بالتلج إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

تحويل مركب amide alcohol (١٠و) إلى مركب lactam (١٠ب))

في "العملية ٩-٦"، تحويل L9 من مركب amide alcohol (١٠) إلى amine أو alcohol يليه تفاعل تدوير. يعني أن، يختلف تحويل L9 من مركب amide alcohol (١٠) إلى alcohol اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei
Hannou (Organic Synthesis Reaction) [II], edited by the Chemical Society of Japan,
Maruzen Co., Ltd., July 1992, 1-30. ٥

بالإضافة إلى هذا، يختلف تحويل L9 من مركب amide alcohol (١٠) إلى amine اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei
Hannou (Organic Synthesis Reaction) [II], edited by the Chemical Society of Japan,
Maruzen Co., Ltd., July 1992, 279-318.
يختلف تفاعل إغلاق الحلقة من alcohol أو amine اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال: ١٥

Journal of Fluorine Chemistry, 1997, 2, 119; Scientia Pharmaceutica, 1996, 64, 3.
على سبيل المثال، يمكن الحصول على مركب lactam (٦ب) بإنتاجية عالية بواسطة تسخين alcohol بطريقة مفضلة في وجود أو غياب المذيب في وجود ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من الحمض العضوي مثل حمض p-toluenesulfonic أو حمض camphorsulfonic أو حمض غير عضوي مثل حمض sulfuric أو حمض hydrochloric فيما يتعلق مع alcohol. يختلف تفاعل إغلاق الحلقة من amine اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال: ٢٠

Petrochemia, 1990, 30, 56; International Publication No. WO03/076386;
Tetrahedron Letters, 1982, 23, 229. ٢٥

على سبيل المثال، يمكن الحصول على المركب lactam (٦ب) بإنتاجية عالية بواسطة تقليب amine بطريقة مفضلة في مذيب مثل tetrahydrofuran، toluene، methylene chloride أو dimethylformamide في وجود ٠.١ إلى ١ مكافئات جزيئية جرامية من الفلز العضوي مثل tetrakis(triphenylphosphine) palladium أو tris(triphenylphosphine) ruthenium فيما يتعلق بـ amine. ٥ يختلف المذيب المستخدم في هذه العملية اعتمادا على المادة البادئة والعامل الكاشف المستخدم، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيط التفاعل. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، تبريد بالتلج إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. ١٠

(تحويل مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) إلى مركب acylated (١٠د))
يحضر مركب acylated (١٠ح) طبقا إلى "عملية ٧-٩" باستخدام مركب cyclic amine مستبدل مع vinyl (١٠ز) كمادة بادئة. يعني أن "العملية ٧-٩" هي نفس الطريقة مثل "العملية ٣-٩" المذكورة سابقا. ١٥

(تحويل مركب acylated (١٠د) إلى مركب lactam (٦ب))
في "العملية ٨-٩"، إن تفاعل إبدال موضع إغلاق حلقة يليه تعديل الرابطة المزدوجة. ٢٠ يختلف تفاعل إبدال موضع إغلاق حلقة اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال:

Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, 8, 499; Angewandte Chemie

International Edition, 2000, 39, 3012.

٢٥ يجرى بصورة مفضلة تعديل الرابطة المزدوجة بواسطة، على سبيل المثال، (١) هدرجة حفازة، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 251-266;

(٢) hydroboration، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 83-134;

أو (٣) أكسدة رابطة مزدوجة كربون - كربون، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [V], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, 237-267.

على سبيل المثال، يجرى بصورة مفضلة تفاعل إبدال موضع إغلاق حلقة بواسطة تقليب مركب acylated (١٠-أ) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئات جزيئية جرامية من حفاز فلز فيما يتعلق بمركب acylated (١٠-أ). تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبيات halogenated مثل methylene chloride و chloroform؛ مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ و خلطات مذيب منها. يختلف حفاز الفلز المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والمذيب، لكن تتضمن أمثلة مفضلة منه حفازات ruthenium مثل dichloride ruthenium(IV) benzylidene bis(tricyclohexylphosphine)، benzylidene [1,3-bis (2,4,6-trimethyl phenyl)-2-imidazolidinylidene] dichloro-ruthenium(IV) (tricyclohexylphosphine)-2، [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene] dichloro (ortho-isopropoxy phenyl methylidene) ruthenium(IV) bis(tricyclohexylphosphine)-3-phenyl-1H-inden-1-ylidene، ruthenium (II) dichloride و 2,6-diisopropylphenylimide molybdenum مثل 2,6-diisopropylphenylimide neophylidene و neophylidene biphen molybdenum(VI) bis(hexafluoro-tert-butoxide) molybdenum(VI). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة

وتكون مفضلة، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تحليل كروماتوجرافي المستخدم عموماً، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. ٥

تحويل مركب cycloalkyl ketone (١٠ط) إلى مركب azido (١٠ي))

في "العملية ٩-٩"، (١) تفاعل halogenation من الموضع ألفا من الحلقة aromatic (-CH₂-Ar₂) يليه (٢) تفاعل إدخال مجموعة azido.

إن تفاعل halogenation المذكور أعلاه (١) يختلف اعتماداً على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة للشروط في هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال: ١٠

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 422-458.

على سبيل المثال، يتم تقليب مركب cycloalkyl ketone (١٠ط) و ١ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من عامل halogenated فيما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (١٠ط) بصورة مفضلة في مذيب. إن أمثلة مفضلة على عامل halogenated تتضمن N-bromosuccimide و bromide. بالإضافة إلى هذا، في بعض الحالات، قد يعزز التفاعل بأهمية بواسطة الإضافة، على سبيل المثال، ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية من باديء شق مثل benzoyl peroxide أو 2,2-azobis(isobutyronitrile) فيما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (١٠ط) أو ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية من حفاز حمض مثل hydrobromic acid فيما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (١٠ط). يختلف المذيب المستخدم اعتماداً على المادة البادئة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيت التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب benzene و carbon tetrachloride. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة ٢٥

واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

٥ إن تفاعل azidation المذكور أعلاه (٢) يختلف اعتماداً على المادة البادئة، لكنه يمكن إجراؤه بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة للشروط في هذا التفاعل، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, 415-420.

على سبيل المثال، يتم تقليب المركب halogenated و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل azidation فيما يتعلق بمركب halogenated في مذيب. إن أمثلة مفضلة على عامل azidation تتضمن sodium azide و trimethylsilyl azide. بالإضافة إلى هذا، في بعض الحالات، قد يعزز التفاعل بأهمية باستخدام، على سبيل المثال، ٠.١ إلى ٥ مكافئات

١٥ جزيئية جرامية من ملح quaternary amine مثل tetrabutylammonium fluoride فيما يتعلق بعامل azidation. يختلف المذيب المستخدم اعتماداً على المادة البادئة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran و dioxane؛

مذيبيات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene و toluene؛ مذيبيات قطبية مثل acetone، acetonitrile، dimethylformamide،

و N-methylpyrrolidine. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لإكمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة

٢٥ إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

تحويل مركب azido (١٠ى) إلى مركب lactam (٦ب))

في "العملية ٩-١٠" يحضر مركب lactam (٦ب) بواسطة تفاعل نقل بواسطة تقليب مركب azido (١٠ى) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من حمض فيما يتعلق بمركب azido (١٠ى). يعني أن، تختلف هذه العملية اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤها بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن تحت شروط مماثلة لشروط التفاعل (انظر، على سبيل المثال، Journal of the Organic Chemistry, 2001, 66, 886). تتضمن أمثلة مفضلة للحمض حمض trifluoromethanesulfonic، حمض trifluoroacetic، حمض sulfuric، وحمض hydrochloric. قد يجرى هذا التفاعل باستخدام الحمض كمذيب، لكن يجرى بصورة مفضلة في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التقليب وكفاءة التشغيل. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن مذيبات مفضلة مذيبات halogenated مثل chloroform و methylene chloride، ومذيبات غير قطبية مثل benzene و toluene. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ٥٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

تحويل مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) إلى مركب (١٠ك))

يحضر المركب (١٠ك) طبقا إلى "العملية ٩-١١" بواسطة استخدام مركب vinyl-substituted cyclic amine (١٠ز) كمادة بادئة. يعني أن، في "العملية ٩-١١"، التفاعل المختزل للرابطة المزدوجة يتبعه تفاعل إضافة كربون. يمكن إجراء التفاعل المختزل للرابطة المزدوجة بواسطة طريقة موضحة في منشورات متعددة، يفضل، على سبيل المثال، بواسطة (١) هدرجة حفازة، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei
Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VIII], edited by the Chemical Society of
Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 251-266,

أو ٢) اختزال مع فلز وملح فلز، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 165-1856.

٥ وفقا لما ذكر سابقا (١) يقلب المركب (١٠ ز) ومصدر الهيدروجين في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية من حفاز الفلز فيما يتعلق بالمركب (١٠ ز). يختلف حفاز الفلز المستخدم اعتمادا على المادة البادئة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص. تتضمن أمثلة مفضلة من حفاز الفلز rhodium-carbon، palladium-carbon، ruthenium-carbon، Raney nickel، platinum oxide، palladium hydroxide، وحفاز Wilkinson. ١٠ يختلف مصدر الهيدروجين اعتمادا على المادة البادئة وحفاز الفلز المستخدم، لكنه غير محدد على وجه الخصوص. تتضمن أمثلة مفضلة من مصدر الهيدروجين غاز هيدروجين، حمض formic، ammonium formate، و cyclohexadiene. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة وحفاز الفلز المستخدم، لكنه غير محدد على وجه الخصوص. تتضمن أمثلة مفضلة من المذيب methanol، ethanol، ethyl acetate، toluene، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، chloroform، methylene chloride، ماء، و خلطات منها. ١٥ بالإضافة إلى ذلك، طبقا لتطور التفاعل بكفاءة، قد يضاف اختياريا حمض عضوي، حمض غير عضوي، أو قاعدة عضوية. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية ٢٠ تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

٢٥ وفقا لما ذكر سابقا (٢)، يقلب المركب (١٠ ز) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من فلز أو ملح فلز فيما يتعلق بالمركب (١٠ ز). يختلف الفلز أو ملح الفلز المستخدم اعتمادا على المادة البادئة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص. تتضمن أمثلة مفضلة من فلز أو ملح فلزات قلوية مثل lithium و sodium؛ فلزات أرضية قلوية

مثل calcium و magnesium؛ وأملاح منها. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والفلز المستخدم، لكنه غير محدد على وجه الخصوص. تتضمن أمثلة مفضلة من المذيب ammoniac، methanol، ethanol، tert-butanol، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، diethyl ether، ماء، و خلطات منها. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. ١٠

يمكن إجراء تفاعل إضافة الكربون ثم اختزال الرابطة المزدوجة بواسطة طريقة موضحة في منشورات متعددة. تتضمن أمثلة مفضلة للطريقة (١) تفاعل Wittig، (٢) تفاعل Horner-Emmons، و (٣) تفاعل Peterson، انظر، على سبيل المثال:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 57-85. ١٥

يفضل أن يجرى تفاعل Wittig، على سبيل المثال، بواسطة تقليب مركب aldehyde مشتق من مركب (١٠ز) و ١ إلى ٣ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف Wittig المعروف فيما يتعلق بمركب aldehyde في مذيب في وجود ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية للقاعدة فيما يتعلق بمركب aldehyde. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والقاعدة المستخدمة، لكنه غير محدد على وجه الخصوص طالما أنه يمكن للمذيب أن يذيب المادة البادئة إلى درجة محددة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ مذيبات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ ماء؛ و خلطات مذيب منها. تختلف القاعدة المستخدمة ٢٥

اعتمادا على المادة البادئة والمذيب المستخدم. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكفي لاكتمال التفاعل بدون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مطلوبة وتكون مفضلة، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل خلال ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة تحت ظروف تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المطلوبة بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموما، استخلاص، و/أو تقنية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

يفضل تنفيذ تفاعل Horner-Emmons، مثلاً، بتقليب مركب aldehyde مشتق من مركب (١٠ز) و ١ إلى ٣ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف Horner-Emmons معروف في ما يتعلق بمركب aldehyde في مذيب، في وجود ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde. يتنوع المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولكن دون تحديد معين طالما أن المذيب يكون قادر على إذابة المادة البادئة لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. وتشتمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبات قطبية مثل، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ و خلطات مذيب منها. تتنوع القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب المستخدم. وتشتمل الأمثلة المفضلة للقاعدة على hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate، أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide، قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene، فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide، و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ أملاح

ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين - ٧٨° إلى ١٥٠° مئوية. يتم هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور. ٥

يفضل تنفيذ تفاعل Peterson، مثلاً، بتقليب مركب aldehyde مشتق من مركب (١٠ز) و ١ إلى ٣ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف Peterson معروف في ما يتعلق بمركب aldehyde في مذيب، في وجود ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde. يتنوع المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولكن دون تحديد معين طالما أن المذيب يكون قادر على إذابة المادة البادئة لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. وتشتمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ وخططات مذيب منها. تتنوع القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب المستخدم. وتشتمل الأمثلة المفضلة للقاعدة على hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide، hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين - ٧٨° إلى ١٥٠° مئوية. يتم هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن مثل التبلور. ١٥ ٢٠ ٢٥

تحويل مركب (١٠ك) إلى مركب lactam (٦ب))

يمكن تحضير المركب lactam (٦ب) وفقاً للعمليات ٩-١٢ عن طريق عملية amination داخل الجزيء باستخدام مركب (١٠ك) كمادة بادئة. حيث تكون العملية "٩-١٢" هي نفس طريقة "العملية ٩-٣" المذكورة سابقاً.

تحويل المركب (١٠١) إلى المركب (١٠م))

في "العملية ٩-١٣" يتم تحضير المركب (١٠م) بتعريض المركب (١٠١) إلى تفاعل محب للنواة من عامل كاشف فلزي عضوي متوافر تجارياً أو محضر بطريقة معروفة للماهرين في الفن. حيث تتنوع العملية وفقاً للمادة البادئة، ولكن يمكن تنفيذها بطريقة معروفة للماهرين في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 9-72.

على سبيل المثال، يتم قلب المركب (١٠١) و ٠.٥ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف فلزي عضوي في ما يتعلق بالمركب (١٠١) في مذيب. يتنوع المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد خاص. يفضل أن يقوم المذيب أو خليط المذيب بإذابة المادة البادئة بصورة مفضلة إلى درجة معينة دون تثبيط التفاعل، وتشتمل أمثلة ذلك على مذيبات ether مثل diethyl ether و tetrahydrofuran؛ مذيبات halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، و chloroform؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene. تتنوع درجة حرارة التفاعل وفقاً للمادة البادئة، ولكن دون تحديد معين. بصورة مفضلة يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين -٧٨° إلى ٥٥° مئوية. يتم هذا التفاعل في ٠.٥ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور. بالإضافة إلى ذلك، قد يفضل استخدام مركب (١٠١) له مجموعة carbonyl متشكلة عن طريق R5 و R6 كمادة بادئة.

تحويل المركب (١٠م) إلى المركب (١٠ن))

في "العملية ٩-١٤"، يتم تنفيذ خطوتين. حيث يتم إزالة حماية مجموعة الحماية من ذرة nitrogen في المركب (١٠م) بطريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر مثلاً:

T. Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., NY, 1981

٥ تكون متبوعة بعملية amination اختزالية داخل الجزيء، انظر مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-

Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound)

[III], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978,

1380-1384.

١٠ وبطريقة مفضلة يمكن أيضاً تنفيذ هذه العملية، مثلاً، عن طريق استخدام مركب (١٠م) له مجموعة carbonyl متشكلة بواسطة R5 و R6 والتي تستخدم كمادة بادئة.

(تحويل المركب (١٠ن) إلى المركب (٦ب))

في "العملية ٩-١٥"، تكون خطوة إزالة الحماية من مجموعة الحماية V1 من المركب (١٠ن) متبوعة بخطوة إغلاق حلقة oxomorpholine. ويمكن تنفيذ خطوة إزالة الحماية بطريقة

١٥ معروفة للماهرين في الفن، انظر، مثلاً:

T. Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.,

NY, 1981.

بالإضافة إلى ذلك، مثلاً، عندما يكون R5 و R6 كل منهم ذرة hydrogen، يمكن تحضير

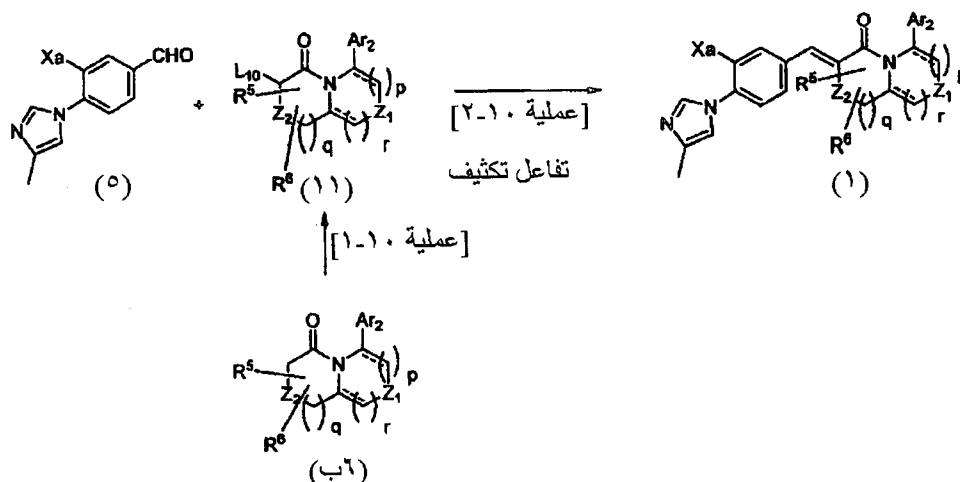
المركب (١٠م) كمشتق ester (تشكيل مجموعة carbonyl عن طريق R5 و R6)، ثم يمكن

٢٠ تنفيذ تفاعل الاختزال بطريقة معروفة للماهرين في الفن. وتكون خطوة إغلاق حلقة

oxomorpholine مماثلة "للعملية ٤-٢" المذكورة سابقاً.

[المثال المرجعي ٤]

[الصيغة 21]



(حيث تعني --- رابطة فردية أو رابطة مزدوجة؛ وتكون $Xa, R6, R5, Z2, Z1, Ar2$ و q, p متماثلة كما هو محدد أعلاه، وتعني $L10$ مجموعة ester حمض phosphonic مثل مجموعة diethylphosphonyl ملح phosphonium مثل triphenylphosphonium bromide، مجموعة silyl مثل مجموعة trimethylsilyl، مجموعة ester مثل methyl ester أو مجموعة ethyl ester أو مجموعة carboxyl).

إن "المثال المرجعي ٤" المذكور سابقاً هو طريقة نموذجية لتحضير مركب (١) بإدخال مجموعة مغادرة $L10$ إلى مركب lactam (١٦) وفقاً "للعملية ١-١٠"، ثم بتفاعل تكثيف مع مركب aldehyde (٥) في "العملية ٢-١٠".

(تحضير المركب (١))

على الرغم من أن تنوع تفاعل التكثيف في "العملية ٢-١٠" وفقاً للمادة البادئة، لا يتم فرض أي تحديد معين عليه طالما أن التفاعل يجري تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل. يمكن تنفيذ تفاعل التكثيف بطريقة تم الكشف عنها في تطبيقات عديدة. ويفضل على سبيل المثال تفاعل Wittig، تفاعل Horner-Emmons، تفاعل Peterson، أو تفاعل Konevenagel، انظر، مثلاً:

Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 57-85.

يفضل أن يتم إجراء تفاعل Wittig، مثلاً عن طريق تقليب المركب (١١) (هنا، $L10$ تعني ملح phosphonium)، ٠.٥ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من مركب aldehyde

- (٥) في ما يتعلق بالمركب (١١)، و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (١١) في مذيب. في هذا التفاعل، تتم أولاً معالجة المركب (١١) والقاعدة لتشكيل phosphonium ylide، ثم يضاف aldehyde (٥) إليه، أو تضاف قاعدة إلى خليط من المركب (١١) والمركب aldehyde (٥). يتنوع المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولكن دون تحديد معين طالما أن المذيب قادر على إذابة المادة البادئة لدرجة معينة دون تثبيط التفاعل. تشمل الأمثلة المفضلة للمذيب على مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، tetrahydrofuran، N,N-dimethylformamide، dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene؛ xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ مذيبات halogenated مثل chloroform، methylene chloride، ماء، وخطات مذيب منها. تتنوع القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة و المذيب المستخدم، وتشتمل الأمثلة المفضلة لها على hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide، lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide، و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine؛ و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلزات قلوية مثل sodium hydride. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لإتمام التفاعل دون تكوين معزز لمنتجات ثانوية غير مرغوب فيها، ويفضل مثلاً أن تكون بين -٧٨° إلى ١٥٠° مئوية. يتم هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل مناسبة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بتقنية التحليل الكروماتوجرافي المعروفة. تتم إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها باستخدام تقنية التحليل الكروماتوجرافي المستخدمة عادة، الاستخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- يفضل أن يجرى تفاعل Horner-Emmons، على سبيل المثال، بتقليب مركب (١١) (هنا، يرمز L10 إلى مجموعة phosphonic acid ester)، ٠.٥ إلى ٢ مكافئ جزيئي من مركب aldehyde (٥) بالنسبة إلى المركب (١١)، و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة بالنسبة إلى المركب (١١) في مذيب. في هذا التفاعل، يعالج المركب (١١) والقاعدة أولاً لتشكيل carbanion، ثم يضاف مركب aldehyde (٥) إليه؛ أو تضاف القاعدة إلى

خليط من مركب (١١) ومركب aldehyde (٥). يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والقاعدة المستخدمة، لكنه لا يكون محدد بصفة خاصة طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol، و methanol؛ ماء؛ و خلطات مذيب من ذلك. تختلف القاعدة اعتمادا على المادة البادئة والمذيب المستخدم، وتتضمن أمثلة مفضلة عليها hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكون كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تقنية كروماتوجرافية مستخدمة بشكل شائع، استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

يفضل أن يجري تفاعل Peterson، على سبيل المثال، بتقليب المركب (١١) (هنا، يرمز L10 إلى مجموعة silyl)، ٠.٥ إلى ٢ مكافئ جزئي من مركب aldehyde (٥) بالنسبة إلى المركب (١١)، و ١ إلى ٥ مكافئات جزئية جرامية من قاعدة بالنسبة إلى المركب (١١) في مذيب. في هذا التفاعل، يعالج المركب (١١) والقاعدة أولا لتشكيل carbanion، ثم يضاف aldehyde (٥) إليه؛ أو تضاف القاعدة إلى خليط من المركب (١١) ومركب aldehyde (٥). يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والقاعدة المستخدمة، لكنه لا يكون محدد بصفة خاصة طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran

- toluene، benzene مثل قطيية غير مذيبيات 1,2-dimethoxyethane و 1,4-dioxane؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ و خلطات مذيبي من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة اعتمادا على المادة البادئة والمذيب المستخدم، وتتضمن أمثلة مفضلة عليها hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل butyl lithium و triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل lithium و sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكون كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تقنية كروماتوجرافية مستخدمة بشكل شائع، استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- ١٥ يفضل أن يجرى تفاعل Knoevagel، على سبيل المثال، بتقليب المركب (١١) (هنا، يرمز L10 إلى مجموعة ester أو carboxyl)، ٠.٥ إلى ٢ مكافئ جزيئي من مركب aldehyde (٥) بالنسبة إلى المركب (١١)، و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة بالنسبة إلى المركب (١١) في مذيب. في هذا التفاعل، يعالج المركب (١١) والقاعدة أولا لتشكيل carbanion، ثم يضاف aldehyde (٥) إليه؛ أو تضاف القاعدة إلى خليط من المركب (١١) ومركب aldehyde (٥). يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والقاعدة المستخدمة، لكنه لا يكون محدد بصفة خاصة طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب مذيبيات قطيية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطيية مثل toluene، benzene، و xylene؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol، و methanol؛ ماء؛ و خلطات مذيبي من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة اعتمادا على المادة البادئة والمذيب، وتتضمن أمثلة مفضلة عليها hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide

carbonates؛ lithium hydroxide؛ carbonates؛ sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من
alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل
butyl lithium؛ فلزات عضوية مثل diazabicyclononene و pyridine، triethylamine
و lithium diisobutylamide؛ hydrides؛ فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح فلز قلوي
ammonium مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي
تكون كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على
سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط
تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن
إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تقنية كروماتوجرافية مستخدمة بشكل شائع،
استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

تحضير المركب (١١)

يمكن تحضير المركب (١١) طبقاً إلى "العملية ١٠-١" باستخدام مركب lactam (٦ب)
كمادة بادئة. على سبيل المثال، (١) يمكن تحضير عامل كاشف Witting (١١) (هنا، L10
هو ملح phosphonium) بواسطة halogenating مركب lactam (٦ب) بواسطة طريقة معروفة
للماهرين في الفن، انظر، على سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei
(Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.,
June 1992, 430-438)

ثم يتفاعل المركب halogenated مع مركب phosphorus عضوي مثل triphenylphosphine
(انظر، على سبيل المثال، Organic Reaction, 1965, 14, 270)؛ (٢) يمكن تحضير عامل
كاشف Horner-Emmons (١١) (هنا، L10 هو مجموعة phosphonic acid ester) بواسطة
halogenating مركب lactam (٦ب) بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن، انظر، على
سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei
(Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.,
June 1992, 430-438)

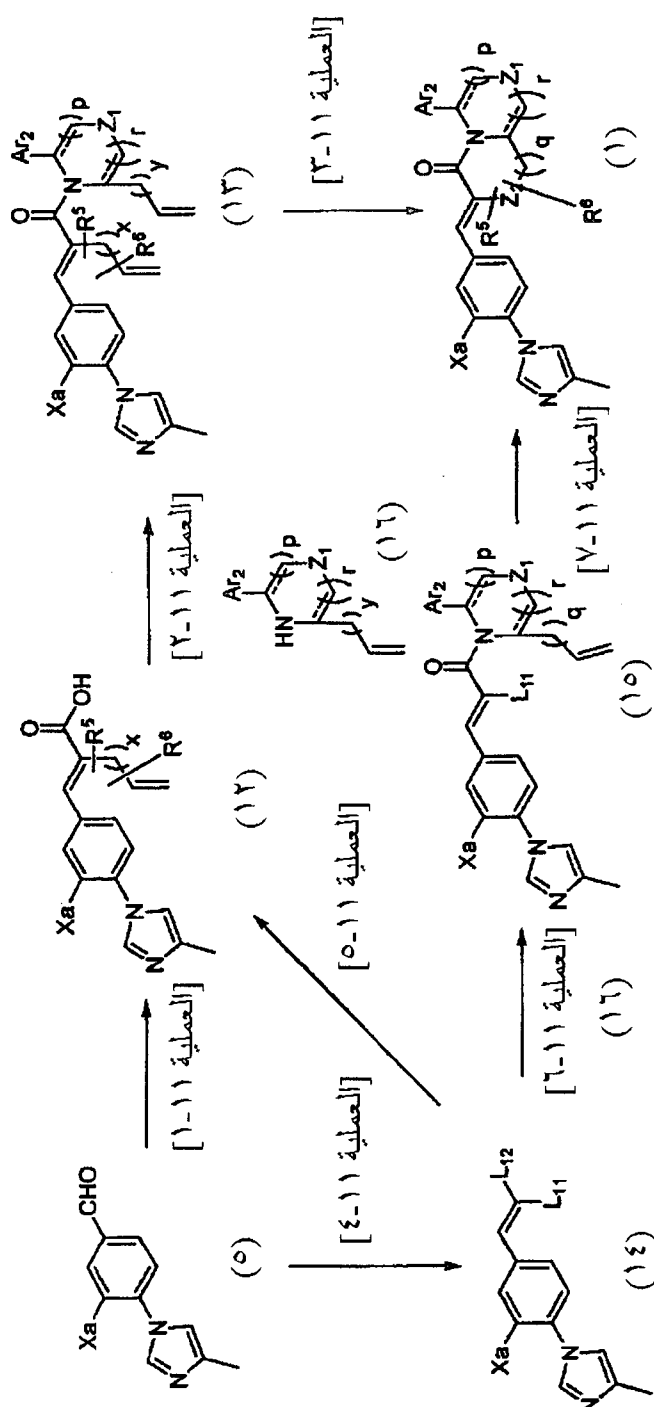
ثم يخضع المركب halogenated إلى تفاعل Arbuzov باستخدام alkyl phosphite (انظر، على سبيل المثال، Chemical Review, 1981, 81, 415) أو إلى تفاعل Becker باستخدام phosphonite فلز، انظر، على سبيل المثال:

Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1180.

- ٥ بطريقة بديلة، يمكن تحضير عامل كاشف Horner-Emmons (١١) بمعالجة مركب lactam (٦ب) و chlorophosphate في وجود قاعدة (انظر، على سبيل المثال، Journal of Organic Chemistry, 1989, 54, 4750)؛ (٣) يمكن تحضير عامل كاشف Peterson (١١) (هنا، L10 هو مجموعة silyl) بمعالجة مركب lactam (٦ب) و trialkylsilyl chloride في وجود قاعدة (انظر، على سبيل المثال، Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 248, 51)؛ (٤) يمكن تحضير المركب (١١) من مشتق ester أو carboxylic acid (هنا، L10 هو مجموعة ester أو carboxyl) بمعالجة مركب lactam (٦ب) و diester carbonate ester، أو carbon dioxide في وجود قاعدة، انظر، على سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 14-30 and 54-71). ١٥

[المثال المرجعي ٥]



(حيث يرمز ... إلى رابطة فردية أو رابطة مزدوجة؛ Ar₂، Z₁، R₅، R₆، q، p، Xa، و r

هم كما تحدد أعلاه؛ يرمز كل من x و y إلى عدد صحيح من صفر إلى ٢؛ يرمز L₁₁ إلى

ذرة halogen مثل chlorine، bromine، أو iodine، أو مجموعة ester sulfonate

مثل مجموعة triflate؛ ويرمز L12 إلى مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو ethyl ester، أو carboxylic acid).

إن "المثال المرجعي ٥" المذكور مسبقاً هو طريقة تمثيلية لتحضير مركب (١) بواسطة (١) تحضير مركب (١٢) من مركب aldehyde (٥) طبقاً إلى "العملية ١١-١" أو "العملية ١١-٥" خلال "العملية ١١-٤"، تحويل المركب (١٢) إلى مركب amide (١٣) بواسطة تكثيف التفاعل مع مركب amine (١٦)، وإخضاع مركب amide (١٣) إلى تفاعل تغيير موضع إغلاق - حلقة يليه تعديل الرابطة المزدوجة في "العملية ١١-٣"؛ أو بواسطة (٢) تحضير المركب (١٤) من مركب aldehyde (٥) طبقاً إلى "العملية ١١-٤"، تحويل المركب (١٤) إلى مركب amide (١٥) في "العملية ١١-٦"، وإخضاع مركب amide (١٥) إلى تفاعل Heck ثم تعديل الرابطة المزدوجة في "العملية ١١-٧".

تحضير المركب (١)

في الخطوة (١) المذكورة أعلاه، يمكن تحضير المركب (١) من مركب amide (١٣) طبقاً إلى "العملية ١١-٣". في "العملية ١١-٣"، فإن تفاعل تغيير موضع إغلاق - حلقة يليه تعديل الرابطة المزدوجة. بمعنى، يختلف تفاعل تغيير موضع إغلاق - حلقة كخطوة أولى اعتماداً على المادة البادئة، لكن يمكن إجراؤه بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن تحت شروط مماثلة لتلك الشروط في هذا التفاعل، انظر، مثلاً:

(Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, 8, 499; Angewandte Chemie International Edition, 2000, 39, 3012).

يمكن إجراء الخطوة الثانية، أي، تعديل الرابطة المزدوجة، بواسطة، على سبيل المثال، (١) hydrogenation حفازة، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 251-266);

(٢) hydroboration، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 83-134);

أو (٣) أكسدة الرابطة carbon-carbon المزدوجة، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [V], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, 237-267).

- ٥ في تفاعل تغير موضع إغلاق- حلقة، يجري إغلاق الحلقة بين الجزئيات بواسطة، على سبيل المثال، تقليب مركب amide (١٣) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ جزئي من فلز حفاز بالنسبة إلى مركب amide (١٣). تتضمن أمثلة مفضلة من المذيب المستخدم مذيبات halogenated مثل methylene chloride و chloroform؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، و xylene؛ وخطات مذيب من ذلك. يختلف حفاز الفلز المستخدم اعتماداً على المادة البادئة والمذيب، لكن تتضمن أمثلة مفضلة عليه حفازات ruthenium مثل bis(tricyclohexylphosphine)-benzylidene ruthenium(IV) dichloride، benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]-dichloro-(tricyclohexylphosphine)ruthenium(IV) [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-
- ١٠ ruthenium(IV) dichloride(ortho-isopropoxyphenylmethylidene)ruthenium(IV) [imidazolidinylidene]
- ١٥ bis(tricyclohexylphosphine)-3-phenyl-1H-inden-1-ylidene ruthenium (II) dichloride و حفازات molybdenum مثل 2,6-diisopropylphenylimide neophylidene biphen و molybdenum(VI) و 2,6-diisopropylphenylimide neophylidene molybdenum(VI) bis(hexafluoro-tert-butoxide). لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكون كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة وبفضل، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تحليل كروماتوجرافي مستخدم بشكل شائع، استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- ٢٥

يفضل أن يجري تعديل الرابطة المزدوجة بواسطة، على سبيل المثال، hydrogenation حفازة. على سبيل المثال، نحصل على مركب مغلق- الحلقة بإخضاع تفاعل تغير موضع

إغلاق- حلقة إلى تفاعل اختزال، يفضل، في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ جزئي من حفاز فلز بالنسبة إلى مركب مغلق- الحلقة، يفضل، في تدفق هيدروجين عند ١ إلى ١٠ ضغط جوي. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من جهة سهولة التشغيل وفعالية التقليل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب المستخدم مذيبيات alcohol مثل ethanol و methanol؛ مذيبيات ether مثل مذيبيات halogenated مثل methylene chloride و chloroform؛ مذيبيات مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطبية مثل toluene، benzene و xylene؛ مذيبيات قطبية مثل ethyl acetate و acetonitrile؛ و خلطات مذيب من ذلك. يختلف حفاز الفلز المستخدم اعتمادا على المادة البادئة والمذيب، وتتضمن أمثلة مفضلة عليه platinum oxide، platinum أسود Raney nickel، و palladium-carbon. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكون كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تحليل كروماتوجرافي مستخدم بشكل شائع، استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.

١٥ في الخطوة (٢) المذكورة أعلاه، يمكن تحضير مركب (١) من مركب amide (١٥) طبقا إلى "العملية ٧-١١". في "العملية ٧-١١"، فإن تفاعل Heck يليه تعديل للرابطة المزدوجة. بمعنى أن، الخطوة الأولى، أي، تفاعل Heck، تختلف اعتمادا على المادة البادئة، لكن يمكن أن تجرى بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل، انظر، مثلا:

٢٠

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, 123-132).

يمكن إجراء الخطوة الثانية، أي، تعديل الرابطة المزدوجة، بواسطة، على سبيل المثال، (١) hydrogenation حفازة، انظر، مثلا:

٢٥

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VIII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, 251-266);

(٢) hydroboration، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [VII], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, 83-134);

أو (٣) أكسدة الرابطة carbon-carbon المزدوجة، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei Hannou (Organic Synthesis Reaction) [V], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, 237-267).

يفضل أن يجرى تفاعل Heck بواسطة، على سبيل المثال، تقليب مركب (١٥) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ جزيئي من حفاز فلز انتقالي بالنسبة إلى المركب (١٥). يختلف المذيب المستخدم اعتماداً على المادة البادئة وحفز الفلز الانتقالي المستخدم، لكن لا يكون محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب benzene، 1,2-dimethoxyethane، 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، acetonitrile، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، و N,N-dimethylformamide. لا بد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، يفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. تكون أمثلة مفضلة على حفاز فلز انتقالي هي معقدات palladium، وتكون أمثلة مفضلة أكثر هي معقدات palladium معروفة مثل acetate palladium(II)، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)، و tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0)، و tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). إضافة لذلك، يفضل أن يضاف اختيارياً، على سبيل المثال، ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب ترابطي phosphorus بالنسبة إلى حفاز الفلز الانتقالي المستخدم، لتقدم التفاعل بكفاءة. تتضمن أمثلة مفضلة على مركب ترابطي phosphorus

2-(di-tert- و tri-tert-butylphosphine ، tri-o-tolylphosphine ، triphenylphosphine butylphosphino)biphenyl. إضافة لذلك، قد نحصل على نتيجة مرغوبة في وجود قاعدة. لا تكون القاعدة المستخدمة محددة بصفة خاصة طالما أن القاعدة يمكن أن تستخدم في تفاعل اقتران مماثل لهذا التفاعل. يفضل أن يستخدم، على سبيل المثال، ٠.١ إلى ٥ مكافئات جزئية جرامية من القاعدة بالنسبة إلى المركب (١٥). تتضمن أمثلة مفضلة على القاعدة N,N-dicyclohexylmethylamine ، N,N-diisopropylethylamine ، triethylamine و tetrabutylammonium chloride. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة.

تحضير مركب amide (١٣))

١٠ على الرغم من أن تفاعل amidation في "العملية ١١-٢" يختلف اعتمادا على المادة البادئة، لا يكون محدد بصفة خاصة طالما أن التفاعل يتم تحت شروط مماثلة لشروط هذا التفاعل. يمكن أن يجرى التفاعل بواسطة طريقة معروفة موضحة في منشورات عديدة، انظر، على سبيل المثال:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], ١٥ edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1136-1162).

يفضل، على سبيل المثال، (١) يتحول المركب (١٢) إلى مركب acid halide، ثم يتفاعل مركب acid halide مع مركب amine (١٦) تحت شروط قاعدية، انظر، مثلا:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], ٢٠ edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1142-1145);

أو (٢) يتفاعل مركب (١٢) مع مركب amine (١٦) باستخدام عامل تكثيف، انظر، مثلا:

(Yuki Kagaku Jikken no Tebiki (Guide to Organic Chemistry Experiment) (4), ٢٥ Kagaku Dojin, September 1990, 27-52).

- في الخطوة (١) المذكورة أعلاه، على سبيل المثال، يفضل أن يجرى تفاعل التحويل من مركب (١٢) إلى مركب acid halide بتقليب المركب (١٢) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من عامل halogenating بالنسبة إلى المركب (١٢). يختلف عامل halogenating المستخدم اعتمادا على المادة البادئة، لكنه لا يكون محدد بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة على عامل halogenating كل من phosphorus thionyl chloride، و penta chloride، و oxalyl chloride. لا يكون المذيب المستخدم محدد بصفة خاصة طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب methylene chloride، chloroform، و toluene. إضافة لذلك، في بعض الحالات، يتطور التفاعل بكفاءة بإضافة قاعدة عضوية اختياريا مثل pyridine أو dimethylformamide عند ٠.١ إلى ١ مكافئ جزيئي بالنسبة إلى المركب (١٢). لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة وبفضل، على سبيل المثال، التبريد بالثلج إلى ١٥٠° مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تحليل كروماتوجرافي مستخدم بشكل شائع، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- ١٥ يفضل أن يجرى تفاعل الاقتران بعد ذلك، على سبيل المثال، بتقليب مركب acid halide و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amine (١٦) بالنسبة إلى مركب acid halide في مذيب في وجود ١ إلى ١٠٠ مكافئ جزيئي من قاعدة بالنسبة إلى مركب acid halide. تختلف القاعدة المستخدمة اعتمادا على المادة البادئة، لكن لا تكون محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة على القاعدة pyridine، triethylamine، و N,N-diisopropylethylamine، ٢٠ lutidine، quinoline، و isoquinoline. لا يكون المذيب المستخدم محدد بصفة خاصة طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب methylene chloride، chloroform، toluene، tetrahydrofuran، و 1,4-dioxane. إضافة إلى ذلك، في بعض الحالات، قد تستخدم القاعدة كمذيب. بطريقة بديلة، يمكن أن يستخدم نظام توزيع طبقتين من محلول مائي قلوي كقاعدة ومذيب halogenated. يفضل أن يكون المحلول المائي القلوي، على سبيل المثال، محلول مائي من sodium hydroxide أو ٢٥ potassium hydroxide. يفضل أن يكون المذيب halogenated، على سبيل المثال،

- 5 methylene chloride أو 1,2-dichloroethane. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على سبيل المثال، التبريد بالتلج إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تحليل كروماتوجرافي مستخدم بشكل شائع، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- ٥ في الخطوة (٢) المذكورة أعلاه، على سبيل المثال، يقلب المركب (١٢) و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amine (١٦) بالنسبة إلى المركب (١٢) في مذيب في وجود ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل تكثيف بالنسبة إلى المركب (١٢). يختلف عامل التكثيف المستخدم اعتمادا على المادة البادئة، لكن لا يكون محدد بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة على عامل تكثيف 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl) carbodiimide، 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluoro phosphonate، diethylcyanophosphonate، و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride. إضافة
- ١٥ لذلك، لتقدم التفاعل بكفاءة، على سبيل المثال، قد يضاف ١ إلى ٢ مكافئ جزيئي من N-hydroxysuccinimide أو N-hydroxybenzotriazole بالنسبة إلى المركب (١٢). يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من جهة سهولة التشغيل وفعالية التقليب. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، لكن لا يكون محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب مذيبيات halogenated مثل methylene chloride
- ٢٠ و 1,2-dichloroethane ومذيبيات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل أن تكون، على سبيل المثال، تبريد بالتلج إلى ١٠٠°مئوية. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تقنية كروماتوجرافية مستخدمة بشكل شائع، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور.
- ٢٥

(تحضير مركب amine (١٦))

يكون مركب amine (١٦) متاح تجاريا أو يمكن تحضيره بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن (انظر، مثلا، Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5421).

(تحضير المركب (١٢))

٥ يمكن تحضير المركب (١٢) (١) من مركب aldehyde (٥) طبقا إلى "العملية ١١-١"، أو (٢) بواسطة تحويل مركب aldehyde (٥) إلى مركب (١٤) طبقا إلى "العملية ١١-٤" (هنا، يرمز L12 إلى مجموعة ester) ثم إلى المركب (١٢) طبقا إلى "العملية ١١-٥".

(تحويل مركب aldehyde (٥) إلى المركب (١٢))

١٠ في "العملية ١١-١"، يتحول مركب aldehyde (٥) إلى مركب cinnamate ester في الخطوة الأولى، ثم تتحلل مائيا مجموعة ester إلى مجموعة carboxylic acid في الخطوة الثانية. يمكن تحضير مركب cinnamate ester من مركب aldehyde (٥) وعوامل كاشفة Horner-Emmons عديدة بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن (انظر، مثلا، W.S. Wadsworth Jr., Organic Reactions, 1997, 25, 73). على سبيل المثال، يمكن تحضير مركب cinnamate ester بإنتاجية عالية باستخدام مركب aldehyde (٥) ويفضل ١ إلى ٢ مكافئ جزيئي من عامل كاشف Horner-Emmons و ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة بالنسبة إلى مركب aldehyde (٥). يمكن تحضير عامل كاشف Horner-Emmons بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن. على سبيل المثال، يمكن تحضير عامل كاشف Horner-Emmons بواسطة alkylation لأجل trialkyl phosphonoacetate متاح تجاريا (انظر، مثلا، Synthetic Communication, 1991, 22, 2391)، أو بواسطة تفاعل Arbuzov من مشتق alpha-halogeno-acetic acid باستخدام alkyl phosphite (انظر، مثلا، Chemical Review, 1981, 81, 415)، أو بواسطة تفاعل Becker باستخدام metal phosphonite، انظر، مثلا:

Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1180.

٢٥ تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب المستخدم مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ و خلطات مذيب من ذلك.

تختلف القاعدة المستخدمة اعتمادا على المادة البادئة والمذيب، وتتضمن أمثلة مفضلة عليها hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide و tert-butoxide potassium؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride، وأملاح فلز قلوي ammonium مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال التفاعل بدون تشكيل معزز للمنتجات الثانوية غير المرغوبة ويفضل، على سبيل المثال، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة المنتجات الثانوية غير المرغوبة بواسطة تقنية كروماتوجرافية مستخدمة بشكل شائع، استخلاص، و/أو تقنية معروفة للماهرين في الفن، مثل التبلور. في تفاعل التحلل المائي إلى المركب (١٢) باستخدام مركب cinnamate ester كمادة بادئة، يمكن استخدام طريقة إزالة حماية معروفة للماهرين في الفن، انظر، مثلا:

T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, 154-186. ١٥

(تحويل المركب (١٤) إلى المركب (١٢))

يمكن تحضير المركب (١٢) بواسطة اقتران المركب (١٤) كمادة بادئة مع مركب alkene المقابل طبقا إلى "العملية ١١-٥". بمعنى، يمكن إجراء تفاعل الاقتران في "العملية ١١-٥" بواسطة طريقة معروفة للماهرين في الفن. على سبيل المثال، يفضل تفاعل Heck (انظر، مثلا، R.F. Heck, Org. Reactions, 1982, 27, 345)، تفاعل Suzuki (انظر، مثلا، A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457)، وتفاعل اقتران Stille (انظر، مثلا، J.K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508).

في تفاعل Heck، على سبيل المثال، يجرى تفاعل اقتران مركب halogenated أو triflate (١٤) مع مركب alkene يفضل عند، ١ إلى ٥ مكافئات جزئية جرامية بالنسبة إلى المركب (١٤) في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ جزئي من حفاز فلز انتقالي بالنسبة إلى المركب (١٤). يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من جهة سهولة التشغيل وفعالية التقلب.

- يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، لكن لا يكون محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب acetone، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، benzene، 1,2-dimethoxyethane، toluene، xylene، N,N-dimethylformamide، و 1-methyl-2-pyrrolidone. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال تفاعل الاقتران، ويفضل أن تكون، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، يفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. على سبيل المثال، يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي هو معقد palladium، يفضل أكثر معقد palladium معروف مثل acetate palladium(II)، dichlorobis-(triphenyl phosphine) palladium(0)، أو tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0). إضافة لذلك، لكي يتقدم التفاعل بكفاءة، قد يضاف اختياريًا المركب الترابطي phosphorus. تتضمن أمثلة مفضلة على مركب ترابطي phosphorus كـ phosphorus، tri-tert-butylphosphine، و 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl. إضافة لذلك، قد نحصل على نتيجة مرغوبة في وجود قاعدة. لا تكون القاعدة المستخدمة محددة بصفة خاصة طالما أن القاعدة يمكن استخدامها في تفاعل اقتران مماثل لهذا التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على القاعدة triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexylmethylamine، و tetrabutylammonium chloride. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة.
- ٢٠ في تفاعل Suzuki، على سبيل المثال، يجرى تفاعل اقتران مركب halogenated أو triflate (١٤) مع مركب boronic acid أو مركب boronate ester عند ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية بالنسبة إلى المركب (١٤) في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئات جزيئية جرامية من حفاز فلز انتقالي بالنسبة إلى المركب (١٤). يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من جهة سهولة التشغيل وفعالية التقلاب. يختلف المذيب المستخدم اعتمادا على المادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، لكنه لا يكون محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى درجة معينة بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة على المذيب acetone، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، benzene، 1,2-dimethoxyethane،

- ٥ مذيب من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال تفاعل الاقتران وبفضل، أن تكون على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠° مئوية. يفضل أن يجرى التفاعل في جو غاز خامل، يفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. على سبيل المثال، يفضل أن يكون حفاز فلز الانتقال هو معقد palladium معروف، يفضل أكثر معقد palladium معروف مثل tetrakis dichlorobis (triphenyl phosphine)-palladium (II)، palladium (II) acetate، tris (dibenzylidene acetone) dipalladium(0)، أو (triphenyl phosphine) palladium (0). إضافة لذلك، لكي يتقدم التفاعل بكفاءة، قد يضاف اختياريًا مركب ترابطي phosphorus. تتضمن أمثلة مفضلة على مركب ترابطي phosphorus كل من tri-tert-butylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine، و tri-tert-butylphosphine. إضافة لذلك، لكي يتطور التفاعل بكفاءة، يمكن أن يضاف اختياريًا ملح quaternary ammonium، يفضل، على سبيل المثال، tetrabutylammonium chloride أو tetrabutylammonium bromide. إضافة لذلك، قد نحصل على نتيجة مرغوبة في وجود قاعدة. تختلف القاعدة اعتمادًا على المادة البادئة والمذيب المستخدم، لكن لا تكون محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة على القاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium carbonate، sodium carbonate، cesium fluoride، potassium fluoride، و cesium carbonate. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة تقدم التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة.
- ٢٠ في تفاعل اقتران Stille، على سبيل المثال، يقلب مركب halogenated أو triflate (١٤) و ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية من مركب trialkyltin بالنسبة إلى المركب (١٤) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ جزيئي من حفاز الفلز الانتقالي بالنسبة إلى المركب (١٤). لكي يتقدم التفاعل بكفاءة، على سبيل المثال، قد يستخدم اختياريًا ٠.١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من copper(I) halide و/أو lithium chloride بالنسبة إلى المركب (١٤). تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب المستخدم في هذا التفاعل N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، xylene، toluene، و dimethylsulfoxide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل كافية لاكتمال تفاعل الاقتران،

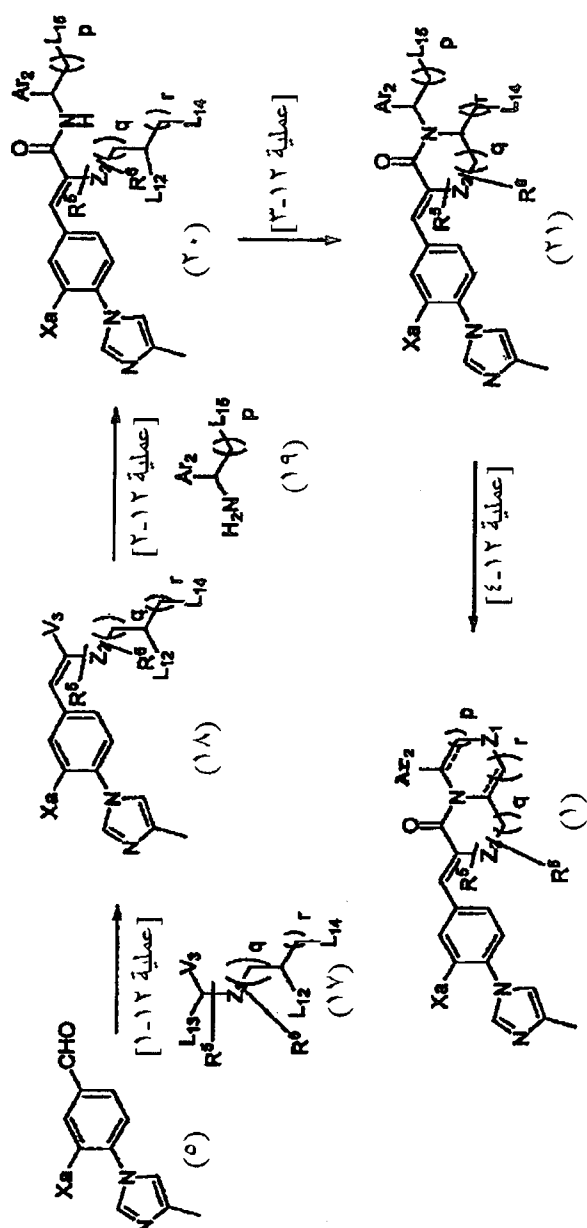
وتفضل أن تكون، على سبيل المثال، درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية. يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم هو معقد palladium، يفضل، على سبيل المثال، معقد palladium معروف مثل $\text{palladium (II) acetate}$ ، $\text{palladium (II) (triphenyl phosphine) dichlorobis}$ ، $\text{tetrakis tris (dibenzylidene acetone) dipalladium}$ ، أو $\text{(triphenyl phosphine) palladium (0)}$ ، ويفضل أكثر $\text{palladium(0) (triphenyl phosphine) tetrakis}$ أو $\text{tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0)}$. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، يفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. يفضل أن يكتمل هذا التفاعل خلال ١ إلى ٢٤ ساعة تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن أن يراقب تطور التفاعل بواسطة تقنية كروماتوجرافية معروفة.

١٠ (تحويل المركب (٥) إلى المركب (١٤))

يمكن تحضير المركب (١٤) طبقاً إلى "العملية ١١-٤" بإخضاع المركب (٥) كمادة بادئة و phosphoacetate halide إلى تفاعل Horner-Emmons (انظر، على سبيل المثال Organic Letter, 2000, 2, 1975).

(تحويل المركب (١٤) إلى المركب (١٥))

١٥ يمكن تحضير المركب (١٥) طبقاً إلى "العملية ١١-٦" باستخدام المركب (١٤) كمادة بادئة. تكون "العملية ١١-٦" وتحضير مركب amine المستخدم متماثلين كما في "العملية ١١-٢" المذكورة مسبقاً.



(حيث — يرمز إلى رابطة فردية أو رابطة مزدوجة؛ Ar²، Z¹، Z²، R⁵، R⁶، p، q، Xa، و r هي نفسها كالمحددة أعلاه؛ L¹² يرمز إلى ذرة halogen مثل ذرة chlorine أو bromine أو مجموعة sulfonate ester مثل مجموعة mesyl أو tosyl؛ L¹³ يرمز إلى مجموعة phosphonic acid ester مثل مجموعة diethyl phosphonyl؛ L¹⁴ و L¹⁵ كل منهم يرمز إلى مجموعة hydroxy، مجموعة hydroxy لها مجموعة حماية (protecting group)، مجموعة amino، أو مجموعة amino لها مجموعة حماية؛ و V³ يرمز إلى مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو ethyl ester مجموعة carboxylic acid).

"المثال المرجعي ٦" سالف الذكر هو طريقة تمثيلية لتحضير المركب (١) بواسطة تحضير المركب (١٨) من مركب aldehyde (٥) وعامل كاشف Horner-Emmons (١٧) وفقا إلى "عملية ١-١٢"، إجراء amidation المركب (١٨) في "عملية ٢-١٢"، لتشكيل حلقة lactam وفقا إلى "عملية ٣-١٢"، وأخيرا لتشكيل حلقة ثانية في "عملية ٤-١٢".

٥) تحضير مركب (١)

يمكن تحضير المركب (١) من مركب lactam (٢١) وفقا إلى "عملية ٤-١٢". في "عملية ٤-١٢"، يتبع تفاعل إزالة حماية (deprotection) لمجموعة alcohol أو مجموعة amine من L14 و L15 للمركب (٢١) بواسطة تفاعل إغلاق حلقة. يمكن أن يجرى تفاعل إزالة الحماية بواسطة طريقة مبينة في منشورات متعددة، انظر مثلا:

(T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 1981). ١٠

مع ذلك يتغير تفاعل إغلاق الحلقة بناء على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليه طالما يجرى التفاعل شروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن أن يجرى التفاعل بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن. مثلا، يفضل أن يجرى تفاعل إغلاق الحلقة بواسطة (١) تشكيل cyclic ether من diol، انظر مثلا: ١٥

(Journal of Fluorine Chemistry, 1997, 2, 119; Scientia Pharmaceutica, 1996, 64, 3); أو (٢) تشكيل cyclic amine من aminoalcohol:

(Petrochemia, 1990, 30, 56; International Publication No. WO03/076386;

Tetrahedron Letters, 1982, 23, 229).

٢٠ بصورة مفضلة أكثر، مثلا، يمكن الحصول على مركب (١) ذو ناتج عالي بواسطة تسخين مركب مزال حمايته في وجود من ٠.١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية (فيما يتعلق بالمركب) من حمض عضوي مثل p-toluenesulfonic acid أو camphorsulfonic acid أو حمض غير عضوي مثل sulfuric acid أو hydrochloric acid في وجود أو غياب مذيب؛ أو تسخين مركب مزال حمايته في وجود من ٠.١ إلى ١ مكافئات جزيئية جرامية (فيما يتعلق بالمركب) من فلز عضوي مثل tetrakis(triphenyl)phosphine palladium أو tris(triphenyl)phosphine ٢٥ ruthenium. يتغير المذيب المستخدم في هذه العملية بناء على المادة البادئة والعامل الكاشف المستخدم، لكن لا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب

يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين دون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب 1,2-dimethoxy ethane، 1,4-dioxane، chloroform، methylene chloride، ethanol، dimethyl formamide، tetrahydrofuran، toluene، dimethyl sulfoxide، methanol، ماء، وخططات لمذيب من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، مبردة كالتلج إلى ١٠٠°مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

١٠ (تحضير مركب lactam (٢١))

يمكن تحضير مركب lactam (٢١) باستخدام مركب cinnamide (٢٠) كمادة بادئة وبواسطة تدوير مركب cinnamide (٢٠) مع إزالة متزامنة بخصوص L12 وفقاً إلى "عملية ١٢-٣". يعني، مثلاً، يمكن الحصول على مركب lactam مرغوب (٢١) ذو ناتج عالي بمعالجة مركب (٢٠) بواسطة من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بالمركب (٢٠). يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر سهولة التشغيل وفعالية التقلب. يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة والقاعدة المستخدمة، لكنه لا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين دون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، dimethylsulfoxide، مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، و xylene؛ مذيبات كحولية مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ وخططات لمذيب من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة بناءً على المادة البادئة والمذيب، وتتضمن أمثلة مفضلة من تلك القاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي لكحوليات مثل sodium methoxide و potassium hydroxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل

sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، الاستخلاص و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

تحضير مركب cinnamide (٢٠))

يمكن تحضير مركب cinnamide (٢٠) بواسطة تفاعل amidation وفقاً إلى "عملية ١٢-٢" باستخدام مركب (١٨) و، مثلاً، من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amine (١٩) فيما يتعلق بالمركب (١٨). مع ذلك يتغير تفاعل amidation بناءً على المادة البادئة، لا يفرض تحديد معين عليه طالما يجري التفاعل تحت شروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يمكن إجراء التفاعل بواسطة طريقة معروفة مبينة في منشورات متعددة، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1136-1162).

بصورة مفضلة، مثلاً، ١) يحول مركب (١٨) إلى acid halide، وبعدئذ يتفاعل acid halide مع مركب amine (١٩) تحت شروط قاعدية، انظر، مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 14, Yuki-Kagobutsu no Gosei to Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compound) [II], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, 1142-1145);

أو ٢) يتفاعل مركب (١٨) مع مركب amine (١٩) باستخدام عامل تكثيف، انظر مثلاً:

(Yuki Kagaku Jikken no Tebiki (Guide to Organic Chemistry Experiment) (4), Kagaku Dojin, September 1990, 27-52).

في الخطوة ١) سالفة الذكر، مثلاً، يفضل أن يجري تفاعل تحويل مركب (١٨) إلى halide حمض بواسطة تقليب مركب (١٨) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات جزيئية جرامية

- من عامل halogenating فيما يتعلق بالمركب (١٨). يتغير عامل halogenating المستخدم بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بصورة دقيقة. إن أمثلة مفضلة من عامل halogenating تتضمن thionyl chloride، phosphorus pentachloride، و oxalyl chloride. لا يحدد بصورة دقيقة المذيب المستخدم طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب ٥ methylene chloride، chloroform، و toluene. بالإضافة إلى ذلك، في بعض الحالات، يسير التفاعل بفعالية بإضافة قاعدة عضوية اختياريًا مثل pyridine أو dimethylformamide عند من ٠.١ إلى ١ مكافئات جزيئية جرامية فيما يتعلق بالمركب (١٨). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلًا، مبردة كالتلج إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ١٠ تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.
- يجرى تفاعل الاقتران المنجز بالتعاقب، مثلًا، بواسطة تقليب halide حمض بصورة مفضلة ومن ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amine (١٩) فيما يتعلق بـ ١٥ halide حمض في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بـ acid halide. تتغير القاعدة المستخدمة بناءً على المادة البادئة، لكنها لا تحدد بصورة دقيقة، وتتضمن أمثلة مفضلة من تلك triethylamine، pyridine، و N,N-diisopropylethylamine، quinoline، lutidine، و isoquinoline. لا يحدد بصورة دقيقة المذيب المستخدم طالما يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين بدون تثبيط ٢٠ التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب toluene، chloroform، methylene chloride، tetrahydrofuran، و 1,4-dioxane. علاوة على ذلك، في بعض الحالات، يمكن استخدام قاعدة كمذيب. بطريقة بديلة، يمكن استخدام نظام توزيع طبقتين من محلول مائي قلوي كقاعدة ومذيب halogenated. تتضمن أمثلة مفضلة للمحلول المائي القلوي محاليل مائية من sodium ٢٥ hydroxide و potassium hydroxide. إن أمثلة مفضلة للمذيب halogenated تتضمن methylene chloride و 1,2-dichloroethane. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلًا،

مبردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل بصورة مفضلة في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

- ٥ (في الخطوة ٢) سالفة الذكر، مثلاً، مركب (١٨) ومن ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من مركب amine (١٩) فيما يتعلق بالمركب (١٨) يقلب في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل تكثيف فيما يتعلق بالمركب (١٨). يتغير عامل التكثيف المستخدم بناءً على المادة البادئة، لكنه لا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن أمثلة مفضلة لعامل التكثيف 1-ethyl-3-(3'-dimethyl amino propyl) 1,3-dicyclohexyl carbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris (dimethyl amino) phosphonium hexafluoro carbodiimide، phosphonate، diethylcyanophosphonate، و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride. بالإضافة إلى ذلك، لكي يسير التفاعل بفاعلية، مثلاً، يجوز أن يضاف من ١ إلى ٢ مكافئات جزيئية جرامية من N-hydroxysuccinimide أو N-hydroxybenzotriazole فيما يتعلق بالمركب (١٨). يجري بصورة مفضلة هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر سهولة التشغيل وفعالية التخليب. يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، لكنه لا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب يمكنه إذابة المادة البادئة إلى مدى معين بدون تثبيط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات halogenated مثل tetrahydrofuran و methylene chloride و 1,2-dichloroethane ومذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، مبردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور.

٢٥ ((تحضير مركب amine (١٩)))

مركب amine (١٩) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بواسطة طرق معروفة لهؤلاء المهرة في الفن. عندما لا يكون مركب amine (١٩) متوافر تجارياً، يمكن تحضير المركب، مثلاً،

بتحويل مجموعة aldehyde المقابلة إلى مجموعة vinyl وبعدئذ aminohydroxylating مجموعة vinyl، انظر مثلاً:

(Journal of the American Chemical Society, 2001, 123, 1862).

(تحضير مركب (١٨))

٥ في "عملية ١٢-١"، تفاعل تكثيف مركب aldehyde (٥) وعامل كاشف Horner-Emmons (١٧) لتخليق مركب cinnamate ester يتبع بإزالة حماية مجموعة ester إلى carboxylic acid. يعني أنه يمكن أن يجرى تفاعل Horner-Emmons باستخدام مركب aldehyde (٥) كمادة بادئة بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر مثلاً:

(Jikken Kagaku Koza (Experimental Methods of Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., ١٠ June 1992, 57-85).

بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب cinnamate ester مرغوب بواسطة تفاعل مركب aldehyde (٥) مع من ١ إلى ٥ مكافئات جزيئية جرامية من عامل كاشف Horner-Emmons (١٧) فيما يتعلق بمركب aldehyde (٥) في وجود من ١ إلى ٥ ١٥ مكافئات جزيئية جرامية من قاعدة فيما يتعلق بمركب aldehyde (٥). يتغير المذيب المستخدم بناءً على المادة البادئة والعامل الكاشف المستخدم، لكنه لا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، dimethylsulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، ٢٠ و xylene؛ مذيبات كحولية مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ وخطات لمذيب من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة بناءً على المادة البادئة والمذيب، وتتضمن أمثلة مفضلة من تلك القاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي لكحولات مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، و diazabicyclononene؛ ٢٥ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ أملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة الكافية لاكتمال التفاعل

بدون تعزيز تشكيل منتجات ثانوية غير مرغوبة ويفضل، مثلاً، -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية. يكتمل هذا التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، تحت شروط تفاعل ملائمة، ويمكن مراقبة سير التفاعل بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن إزالة منتجات ثانوية غير مرغوبة بواسطة تكنولوجيا تحليل كروماتوجرافي مستخدمة عموماً، الاستخلاص و/أو تكنولوجيا معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، مثل التبلور. في تفاعل التحلل بالماء إلى مركب (١٨) باستخدام مركب cinnamate ester كمادة بادئة، يمكن استخدام طريقة إزالة حماية معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر، مثلاً:

(T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, 154-186).

١٠ مثلاً، يمكن الحصول على مركب (١٨) ذو ناتج عالي، مثلاً، بمعالجة مركب cinnamate ester في مذيب كحولي مثل methanol أو ethanol في وجود من ١ إلى ٥٠ مكافئات جزيئية جرامية من hydroxide فلز قلوي مثل sodium hydroxide أو potassium hydroxide فيما يتعلق بمركب cinnamate ester.

(تحضير مركب (١٧))

١٥ المركب (١٧) متوافر تجارياً. عندما لا يكون المركب (١٧) متوافر تجارياً، يمكن تحضير المركب (١٧) بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن. مثلاً، يمكن تحضير مركب (١٧) trialalkyl phosphonoacetate alkylation المتوافر تجارياً، انظر مثلاً:

(Synthetic Communication, 1991, 22, 2391),

أو بواسطة تفاعل Arbuzov لمشتق acid alpha-halogeno-acetic باستخدام alkyl phosphite، انظر مثلاً: (Chemical Review, 1981, 81, 415)، أو بواسطة تفاعل Becker باستخدام phosphonite فلز، انظر، مثلاً:

(Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1180).

(تحضير مركب (٥))

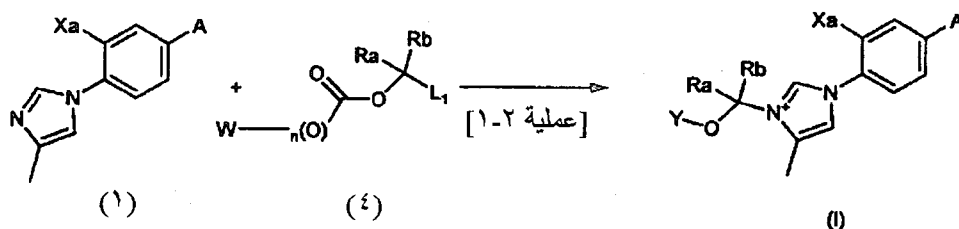
٢٥ المركب (٥) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر:

(Tetrahedron Letters, 2002, 43, 3793-3794; Synthetic Communications, 1984, 14, 857-864).

(طريقة التصنيع العامة ٢)

توصف الآن "طريقة التصنيع العامة ٢" النموذجية لمركب ممثل بواسطة الصيغة (I) وفقا للاختراع الحالي.

[الصيغة 24]



(حيث A، Xa، Y، Ra، Rb، n، و L1 هي نفسها كالمحددة أعلاه؛ و W يرمز إلى C1-6 alkyl، حلقة aromatic hydrocarbon من ٦ إلى ١٤ عضو، مجموعة دائرية مغايرة aromatic من ٥ إلى ١٤ عضو، حلقة aromatic غير aromatic من ٦ إلى ١٤ عضو، مجموعة دائرية مغايرة غير aromatic من ٥ إلى ١٤ عضو التي يجوز استبدالها بواسطة بديل وقد تحتوي اختياريا على مجموعة حماية).

"طريقة التصنيع العامة ٢" هي طريقة تمثيلية لتصنيع مركب من الصيغة (I) بواسطة تكثيف مركب (١) ومركب (٤) وفقا إلى "عملية ١-٢".

١٥ (تحضير مركب من الصيغة (I))

يمكن تحضير مركب الصيغة (I) وفقا إلى "عملية ١-٢". "عملية ١-٢" هي نفسها مثل "عملية ١-١" سالفة الذكر. بالإضافة إلى ذلك، عندما يحتوي W مجموعة حماية، يمكن أن تزال حماية مجموعة الحماية كما ينبغي بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر، مثلا:

(T. Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., NY, 1999)

٣٠ للحصول على مركب مرغوب للصيغة (I). يمكن أن يدخل المركب الناتج بواسطة الطريقة المذكورة أعلاه في مركب له Ma- anion مرغوب للصيغة (I) بواسطة تبادل ionic وفقا للحاجة. يمكن أن يجري بصورة مفضلة التبادل ionic، مثلا، باستخدام راتنج تبادل-anion أو بواسطة معالجة المركب بواسطة حمض عضوي (مثلا، acetic acid، trifluoroacetic acid، benzenesulfonic acid، methanesulfonic acid، citric acid، أو maleic acid) أو حمض

غير عضوي (يفضل، مثلاً، hydrochloric acid، hydrobromic acid، hydroiodic acid، sulfuric acid، nitric acid، أو phosphoric acid).

(تحضير مركب (٤))

المركب (٤) متوافر تجارياً أو يمكن تحضيره بواسطة طريقة معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، انظر: ٥

(Synthesis, 1971, 11, 588-590; Synthetic Communications, 1994, 24, 767-772; JP-A-05-194517).

المركب الممثل بواسطة الصيغة (I) أو ملحه المقبول فارماكولوجياً وفقاً للاختراع الحالي له قابلية ذوبان ممتازة. يوفر الاختراع الحالي عامل علاجي أو وقائي من أجل أمراض مسببة التحلل العصبي تحدث بواسطة $A\beta$ ، خصوصاً، من أجل مرض Alzheimer ومتلازمة Down، كعقار أولي من مركب cinnamide له نشاط يثبط تخليق $A\beta$.

في المركب وفقاً للاختراع الحالي، تتحسن قابلية ذوبان مركب cinnamide الأصلي ويطلق إنزيمياً أو غير إنزيمياً المركب الأصلي الفعال فسيولوجياً. يعني، مركب وظائف الاختراع كعقار أولي.

يمكن أن يحضر العامل العلاجي أو الوقائي من أجل أمراض تحدث بواسطة $A\beta$ وفقاً

للاختراع الحالي بواسطة طرق مستخدمة عموماً. تتضمن أمثلة مفضلة لأشكال جرعة أقراص، مساحيق، حبيبات دقيقة، حبيبات، أقراص مغلفة، كبسولات، شراب، أقراص طبية، مواد مستنشقة، تحميلات، محاليل للحقن، مراهم، محاليل للعين، مراهم للعين، نقط أنفية، نقط للأذن، لصوقات، وغسول. من أجل التحضير، مواد إضافة مستخدمة عموماً مثل مادة مسوغة، مادة رابطة، عامل مفكك، مادة مزلفة، مادة ملونة، ومعدل، وأيضاً، وفقاً للحاجة، مادة استقرار، مادة استحلاب، حفاز الامتصاص، منشط سطحي، عامل ضبط الأس الهيدروجيني، مادة حافظة، ومادة مضادة للأكسدة، يجوز أن تستخدم، ويمكن أن تولف مكونات مستخدمة عموماً كمقومات من أجل مركبات دوائية لكي تحضر بواسطة طريقة مستخدمة عموماً.

تتضمن أمثلة للمكونات زيوت حيوانية ونباتية مثل زيت فول الصويا، شحم بقر، و glycerides تخليقية؛ hydrocarbons مثل paraffin سائل، squalane، و paraffin صلب؛ زيوت ester مثل octyldodecyl myristate و isopropyl myristate كحولات أعلى مثل كحول cetostearyl وكحول behenyl؛ راتنجات silicone، زيوت silicone؛ منشطات سطحية مثل ester حمض

- دهني ester، polyoxyethylene، حمض دهني sorbitan، ester حمض دهني glycerine،
 ester حمض دهني sorbitan، polyoxyethylene، زيت خروج مهرج polyoxyethylene،
 وpolymer تساهمي كتلة polyoxyethylene polyoxypropylene، polymers قابلة للذوبان في
 الماء مثل poly carboxy vinyl polymers، polyacrylate، hydroxyethyl cellulose
 ٥ ethylene glycol، polyvinyl pyrrolidone، وmethylcellulose؛ كحولات أدنى مثل
 dipropylene glycol، propylene glycol، مثل glycerine، polyols مثل isopropanol وethanol
 glycol، وsorbitol؛ سكريات مثل glucose وsucrose؛ مساحيق غير عضوية مثل silica،
 aluminium magnesium silicate، وaluminium silicate؛ وماء منقى. تتضمن أمثلة للمادة
 المسوغة lactose، نشا ذرة، سكر أبيض، glucose، mannitol، sorbitol، cellulose متبلور،
 ١٠ وsilicon dioxide. تتضمن أمثلة للمادة الرابطة polyvinyl alcohol، polyvinyl ether،
 methyl cellulose، ethyl cellulose، صمغ عربي، صمغ الكثيراء، gelatin، shellac،
 polyvinyl pyrrolidone، hydroxy propyl cellulose، hydroxy propyl methyl cellulose
 وpoly propylene glycol/polyoxy ethylene block polymer، وmeglumine. تتضمن أمثلة
 للعامل المفكك نشا، آجار، مساحيق gelatin، cellulose متبلور، calcium carbonate،
 ١٥ sodium hydrogencarbonate، citrate، calcium dextrin، pectin،
 وcarboxymethylcellulose calcium. تتضمن أمثلة للمادة المزلقة magnesium stearate،
 silica، polyethylene glycol، talc، وزيت نباتي مهرج. إن أمثلة للمواد الملونة هي هذه
 المواد المصدق عليها كموايد إضافة لمركبات دوائية. تتضمن أمثلة للمعدل مسحوق كاكاو،
 menthol، مسحوق aromatic، زيت النعنع البستاني، borneol، ومسحوق القرفة.
 ٢٠ تشكل مستحضرات فمية لمركب أو ملح أو hydrate من ذلك وفقا للاختراع الحالي بإضافة
 مواد إضافة مثل مادة مسوغة وعلاوة على ذلك، وفقا للحاجة، مادة رابطة، عامل مفكك، مادة
 مزلقة، مادة ملونة، ومعدل إلى المركب أو الملح أو hydrate من ذلك كمقوم فعال وبعدئذ
 تحضير الخليط إلى مساحيق، حبيبات دقيقة، حبيبات، أقراص، أقراص مغلفة، كبسولات، إلخ،
 بواسطة طرق مستخدمة عموما. في حالة القرص أو الحبيبة، يجوز أن يطبق اختياريا غلاف
 ٢٥ مثل غلاف سكر عليهم وفقا للحاجة. في حالة مستحضر شراب أو حقن، يضاف عامل ضبط
 للأس الهيدروجيني، مادة استقرار، عامل ضبط التواتر، إلخ، وعلاوة على ذلك عامل إذابة
 ومادة استقرار إلى المستحضر وفقا للحاجة ويتشكل مستحضر الشراب أو الحقن بالأسلوب

العادي. في حالة مستحضر خارجي، لا تحدد خصوصا طريقة التحضير ويمكن أن يصنع المستحضر الخارجي بالأسلوب العادي. يمكن استخدام مواد قاعدة متنوعة مستخدمة عموما من أجل مركبات دوائية، شبه عقاقير، أو مستحضرات تجميل. تتضمن أمثلة للقاعدة زيوت حيوانية ونباتية، زيوت معدنية، زيوت ester، شموع، كحوليات أعلى، أحماض دهنية، زيوت silicone، منشطات سطحية، phospholipids، كحوليات، polyols، polymers قابلة للذوبان في الماء، معادن الطفلة، وماء منقى. علاوة على ذلك، يجوز أيضا إضافة عامل ضبط الأس الهيدروجين، مادة مضادة للأكسدة، عامل كلابي، مادة حافظة/ مادة مبيدة للفطريات، مادة ملونة، مادة منكهة، إلخ، وفقا للحاجة. بالإضافة إلى ذلك، مقومات لها تأثير إحداث تمييز، مثل عامل يزيد تدفق الدم، مادة مضادة للبكتريا، عامل مضاد للالتهاب، منبه خلية، فيتامين، amino acid، مادة مثبتة للرطوبة، أو عامل حال الطبقة القرنية يجوز أن تولف، وفقا للحاجة. تتغير كمية التعاطي من عامل علاجي/ وقائي وفقا للاختراع الحالي بناء على درجة الأعراض، السن، النوع، وزن الجسم، أسلوب التعاطي، نوع الملح، النوع الحقيقي للمرض وعوامل أخرى. كمية نموذجية في اليوم من أجل بالغين تكون حوالي ٣٠ ميكروجرام إلى ١٠ جم، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥ جم، يفضل أكثر من ١ مجم إلى ١ جم من أجل تعاطي فمي، وحوالي ٣٠ ميكروجرام إلى ١ جم، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥٠٠ مجم، يفضل أكثر ١٠٠ ميكروجرام إلى ٣٠ مجم من أجل تعاطي بالحقن، كمركب ممثل بواسطة الصيغة (I) أو ملحه المقبول فارماكولوجيا الذي يعطى في جرعات فردية أو متعددة.

يوصف الآن الاختراع الحالي بالتفصيل أيضا فيما يتعلق بأمثلة وأمثلة اختبار. تعني هذه الأمثلة أن توضح العوامل الوقائية أو العلاجية للاختراع الحالي لأمراض تحدث بواسطة AB، لكنها لا تحدد بأي حال العوامل للأمثلة المعنية أدناه. تغييرات كثيرة للاختراع الحالي ممكنة لهؤلاء المهرة في الفن وفقا ليس فقط للأمثلة وأمثلة الاختبار لكن أيضا عناصر الحماية الملحقة لإجراء الاختراع بكامله. هذه التغييرات ضمن نطاق عناصر الحماية للاختراع.

تستخدم الرموز الآتية في الأمثلة أدناه.

tetrahydrofuran :THF

N,N'-dimethylformamide :DMF ٢٥

ethylene glycol dimethylether :DME

diisopropylethylamine :IPEA

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride :EDC

1-hydroxybenzotriazol :HOBT

lithium aluminium hydride :LAH ٥

N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride :BOPCl

الجيل الثاني حفاز :Grubbs

tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2- ١٠

ylidene][benzylidene]-ruthenium(IV) dichloride

N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine :TMED ١٠

trimethylsilyl iodide :TMSI

tertary :t ثالثي

secondary :s ثاني

dimethylsulfoxide :DMSO

2,2-azobisisobutyronitrile :AIBN ١٥

1-methyl-2-pyrrolidone :NMP

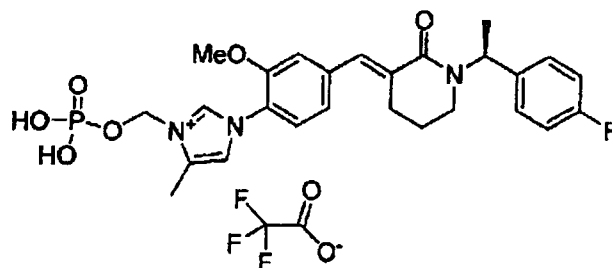
الأمثلة

مثال ١

تخليق

3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة ٢٥]



في جو نيتروجين، يضاف 4-(3-methoxy-4-(E)-1-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-3-ylidenemethyl)-2-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol-1-ium methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] piperidin-2-one CAS Registry No. 870843-)

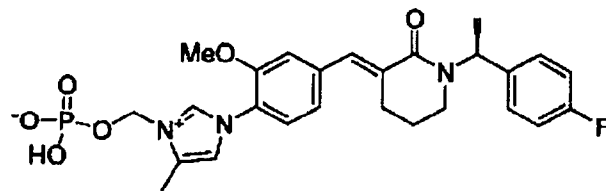
chloromethyl di-tert- من (٤ مليلتر) acetone إلى محلول (٢٠٠ مجم) ٢٠٠، 42-8 sodium iodide (٢١٤) (CAS Registry No. 229625-50-7، ١٨٥ مجم)، و diisopropylethylamine (٢١ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٦٠° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف إلى المادة المتخلفة، و methylene chloride (٠.٢ مليلتر) و trifluoroacetic acid (٠.٣ مليلتر). يقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف ثم يركز. يخضع ٢٥٪ محلول acetonitrile مائي من المادة المتخلفة الناتجة إلى تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: ٣٠٪ محلول acetonitrile مائي يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid). يركز الجزء المستهدف ثم يجفف بالتبريد ليعطي ٢٤٧ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي: ٣٠

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.63-1.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.94 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

مثال 2

تخليق

1-{4-{(E)-1-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene} methyl}-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-1-ium-3-ylmethylmonohydrogenphosphate
[الصيغة 26]



٣٠ يخضع محلول مائي (٤ مليلتر) من 3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxo piperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxy phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxy methyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate (١٥٠ مجم) الناتج في مثال 1 إلى تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: ١٠٠٪ ماء إلى ٣٥٪

٥ محلول acetonitrile مائي). يركز الجزء المستهدف ثم يجفف بالتبريد ليعطي ١١٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

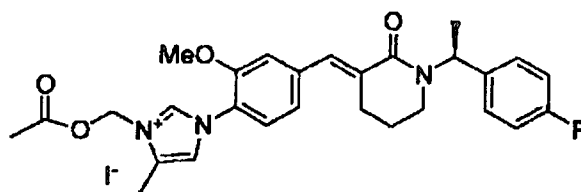
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.63-1.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8$, 5.2 Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

١٠ مثال ٣

تخليق

1-acetoxymethyl-3-{4-[1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-3H-imidazol-1-ium iodide

[الصيغة 27]



١٥

يضاف Sodium iodide (٥٤ مجم) و IPEA (٠.٠٥ مليلتر) إلى محلول DME (٢ مليلتر) من (E)-1-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]piperidin-2-one (CAS Registry No. 870843-42-8، ١٠٠ مجم) و chloromethyl acetate (٠.٠٣ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل الناتج عند ٨٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح. تغسل المادة الصلبة الناتجة مع diethylether وتجفف في الهواء لتعطي ٧٠ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

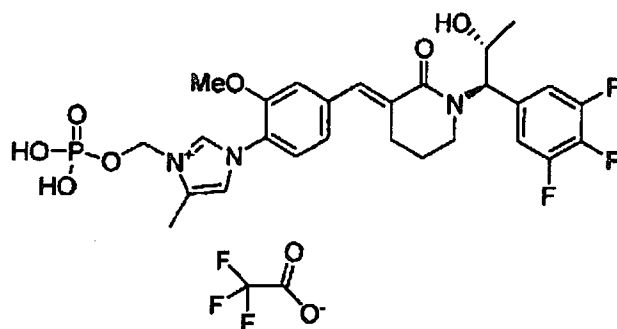
ESI-MS; m/z 492 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.63-1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.20-3.41 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 7.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (brs, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8$, 5.2 Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H).

مثال ٤

تخليق

3-{4-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 28]



١٠ تخليق 1,2,3-trifluoro-5-((E)-propenyl)benzene

في جو nitrogen، يضاف palladium(0) tetrakistriphenyl-phosphine (٤.٦٦ جم) و cesium fluoride (٢١.٤ جم) إلى خليط محلول من dioxane (٩٥ مليلتر) وماء (٥ مليلتر) من 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzene (٨.٥ جم)، -trans-1-propen-1-ylboronic acid (٤.١ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٨٠° مئوية لمدة ٥ ساعات ويبرد إلى درجة حرارة الغرفة. إلى محلول التفاعل، يضاف hexane وماء. تزال المادة المترسبة غير القابلة للذوبان بواسطة الترشيح، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بالماء، وتزال المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح مرة أخرى. تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بالماء وبعدئذ بواسطة محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لا مائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود على هلام سيليك silica (مذيب تصفية: hexane) لتعطي ٥.٨٣ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.18 (qd, J = 6.0, 16.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H).

تخليق (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol

يضاف 1,2,3-Trifluoro-5-((E)-propenyl)benzene (٥.٨٣ جم) إلى خليط محلول من tert-butanol (١٧٠ مليلتر) وماء (١٧٠ مليلتر) من AD-Mix- α (٤٧.٥ جم) و methanesulfonamide (٣.٢٢ جم) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند ٥° مئوية طوال الليل. ثم، يضاف sodium sulfite (٥١ جم) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يستخلص محلول التفاعل مع methylene chloride ثلاث مرات. تتحدد كل الطبقات العضوية وتغسل بواسطة محلول مائي sodium hydroxide ٢ عياري. يعاد استخلاص طبقة sodium hydroxide مع methylene chloride. تتحدد كل الطبقات العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (hexane: ethyl acetate = ١:٩ إلى ١:١) لتعطي ٥.٥٤ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.20 (brs, 1H), 2.79 (brs, 1H), 3.78 (qd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H).

تخليق (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol

في جو نيتروجين، تضاف كرية sodium hydroxide (١١٠ مجم) إلى محلول dimethyl carbonate (١٥ مليلتر) من (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol (٥.٥٤ جم). يقلب محلول التفاعل عند ٧٠° مئوية لمدة ٤٥ دقيقة. ثم، تزداد درجة الحرارة الخارجية لمحلول التفاعل إلى ١٠٠° مئوية ويزال dimethyl carbonate في المحلول بواسطة نفخ نيتروجين. علاوة على ذلك، يضاف dimethyl carbonate (٥ مليلتر) إلى المادة المتخلفة، وبعدئذ يزال dimethyl carbonate بواسطة نفخ نيتروجين. بعدئذ، يضاف THF إلى المادة المتخلفة، وتزال المادة غير القابلة للذوبان بواسطة مرشح Celite. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٦.١٣ جم من مادة مشبعة بكاربون.

في جو نيتروجين، يضاف ماء (٠.٥ مليلتر) و sodium azide (١.٩٢ جم) إلى محلول DMF (٢٠ مليلتر) للمادة المشبعة بكاربون المحددة. يقلب محلول التفاعل هذا عند ١١٠° مئوية طوال الليل. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه diethylether. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل بالماء (ثلاث مرات) وبعدئذ بواسطة محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى

المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate :hexane) = ١:١٩ إلى ١:٩) لتعطي ٥.١٦ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.79 (brs, 1H), 3.97 (qd, J = 6.4, ٩.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H).

تخليق

[(1R,2S)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester

في جو نيتروجين، يضاف triphenylphosphine (٥.٨٥ جم) إلى محلول THF (٧٥ مليلتر) من (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol (٥.١٦ جم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، ثم يضاف ماء (٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب هذا الخليط عند ٦٠° مئوية لمدة ٣ ساعات ونصف. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ويعدئذ يضاف di-tert-butylcarbonate (٥.٣٥ جم) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة ويعدئذ يركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate :toluene = ١:٩) لتعطي ٥.٨٨ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 4.10 (brs, 1H), 4.47 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H).

تخليق

4-nitrobenzoic acid (1R,2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl ester

في جو نيتروجين، يضاف بالتقسيط diisopropyl azodicarboxylate (٦ مليلتر) إلى محلول THF (١٠٠ مليلتر) من [(1R,2S)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] carbamic acid tert-butyl ester (٥.٨٨ جم)، 4-nitrobenzoic acid (٤.٨٤ جم)، و triphenylphosphine (٧.٥٩ جم) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل هذا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate :toluene = ٣:٩٧) لتعطي مسحوق.

يسحق المسحوق الناتج بواسطة toluene-hexane ليعطى ٦.٦٩ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.37 (s, 9H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.85 (brs, 1H), 5.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.41 (qd, J = 6.4, 6.0 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

تخليق

[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester
يضاف مسحوق potassium carbonate (٦.٤٣ جم) إلى خليط المحلول من methanol (٩٠ مليلتر) و THF (١٠ مليلتر) من (1R,2R)-2-tert-4-nitrobenzoic acid (٧.٠٣ جم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بواسطة محلول ملح مشبع مرتين، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلفة الناتجة، يضاف diethylether. تزال المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح وتركز المادة المرشحة. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكاً (١:٦ = ethyl acetate:toluene) لتعطي ٤.٤٩ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 4.01 (brs, 1H), 4.48 (brs, 1H), 5.35 (brs, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H).

تخليق [(1R,2R)-1-amino-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol hydrochloride] ٢٠

يضاف محلول ethyl acetate hydrochloric acid ٤ عياري (٢٠ مليلتر) إلى محلول [(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] ethyl acetate (٥٠ مليلتر) من carbamic acid tert-butyl ester (٤.٤٩ جم). يقلب محلول التفاعل هذا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض ليعطي ٣.٥ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 206 [M⁺+H].

تخليق

1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}piperidin-2-one

يضاف IPEA (٤ مليلتر)، HOBT (١.١١ جم)، و EDC (١.٥٧ جم) إلى محلول DMF (٤٠ مليلتر) من (E)-5-chloro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene]valeric acid trifluoroacetate (CAS Registry No. 870850-40-1، ٣.٦٩ جم) و (1R,2R)-1-amino-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol hydrochloride (١.٩٨ جم). يقلب محلول التفاعل هذا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات ونصف، ويضاف إليه ethyl acetate ومحلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض. تعلق المادة الصلبة الناتجة في diisopropyl ether وتجمع بالترشيح لتعطي ٣.١٦ جم من مادة مكثفة. إلى محلول DMF (٥٠ مليلتر) لهذه المادة المكثفة (٣.١٦ جم)، يضاف sodium hydride (يحتوي على ٤٠٪ زيت معدني، ٢٧٨ مجم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة، ويضاف إليه ethyl acetate وماء. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: heptane إلى ethyl acetate) لتعطي ٢.٣ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.76-1.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.43-4.51 (m, 1H), 5.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.05 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 7.08 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

تخليق

3-{4-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يقلب عند ٨٠° مئوية لمدة ٣ ساعات محلول DME (٣ مليلتر) من 1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl) propyl]-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-

chloromethyl imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} piperidin-2-one sodium iodide، (١٩ مجم)، و IPEA (٠.٠٥ مليلتر). يترك محلول التفاعل هذا لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول chloroform (١ مليلتر) للمادة المتخلفة الناتجة، يضاف TFA (١ مليلتر). يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام acetonitrile - ماء يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid) لتعطي ٣١ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

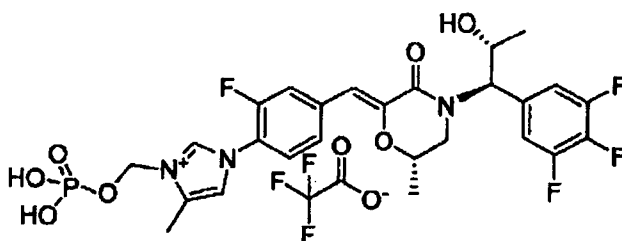
ESI-MS; m/z 596 $[M^+]$. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

مثال 5

تخليق

3-[2-fluoro-4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-1-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]phenyl]-5-methyl-1-phosphonooxymethyl - 3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 29]



تخليق 3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde

يضاف 4-Methylimidazole (٤٦.٦ جم) و potassium carbonate (٧٨ جم) إلى محلول DMF (٥٣٣ مليلتر) من 3,4-difluorobenzaldehyde (٤٠ جم) عند درجة حرارة الغرفة.

يقلب محلول التفاعل عند ٩٠° مئوية لمدة ٦ ساعات وبعدئذ يترك لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة. إلى محلول التفاعل، يضاف ethyl acetate وماء. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate) وتتصلب أيضاً بواسطة tert-butylmethylether لتعطي ١٠.١ جم ٥
 لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 7.07 (brs, 1H), 7.57 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.87 (brs, 1H), 10.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

تخليق

[(1R,2R)-2-(tert-butyl)diphenylsilanyloxy]-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester

في جو نيتروجين، يضاف tert-butyl diphenylsilyl chloride (٢ مليلتر) مقسم على أربع مرات إلى محلول DMF (٣ مليلتر) من [(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl) propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (١٧٨ مجم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. إلى محلول التفاعل، يضاف ethyl acetate وماء. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل بواسطة hydrochloric acid عياري، ماء، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع بالترتيب. تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: hexane: diethylether = ١:٤٩ إلى ١:١٩) لتعطي ٦٨٤ مجم من مركب العنوان. تكون قيم ٢٠
 الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 4.02 (brs, 1H), 4.46 (brs, 1H), 5.34 (brs, 1H), 6.69-6.80 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 8H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenylsilanyloxy]-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propylamine تخليق ٢٥

يضاف Trifluoroacetic acid (٠.٥ مليلتر) إلى محلول methylene chloride (٢ مليلتر) من [(1R,2R)-2-tert-butyl diphenylsilanyloxy]-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]

carbamic acid tert-butyl ester (٣٧٠ مجم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل بواسطة محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع وبعدها بواسطة محلول ملح مشبع. بعدئذ، تتركز الطبقة العضوية تحت ضغط مخفض لتعطي ٢٧٥ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصة الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 3.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dq, J = 4.8, 6.0 Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 6H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

١٠ تخليق

(S)-1-[(1R,2R)-2-tert-butyldiphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl amino]propan-2-ol

يضاف محلول diethyl ether (١ مليلتر) من (S)-(-)-propylene oxide (٠.١ مليلتر) و (1R,2R)-2-tert-butyldiphenylsilanyloxy -1-(3,4,5-trifluorophenyl) propylamine (٢١٢ مجم) إلى معلق diethyl ether (١ مليلتر) من lithium perchlorate (٧٥٠ مجم). يقلب محلول التفاعل في جو نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. إلى محلول التفاعل، يضاف methylene chloride وماء مثليج. تنفصل الطبقة العضوية، ويعاد استخلاص الماء مع methylene chloride. تتحد الطبقات العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية؛ ethyl acetate : heptane = ١:٩ إلى ١:٤) لتعطي ١٧٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصة الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.08 (m, 3H), 2.20-2.50 (m, 3H), 3.47 (brs, 1H), 3.59 (brs, 1H), 3.86 (brs, 1H), 6.78-6.95 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 4H).

٢٥ تخليق

(S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyldiphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methylmorpholin-2,3-dione

في جو نيتروجين، يضاف بالتقطيط oxalyl chloride (٤٥ ميكرو لتر) إلى محلول methylene chloride (٢ مليلتر) من (S)-1-[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propylamino]propan-2-ol (١٧١ مجم)، TEA (٠.١٧ مليلتر)، و 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (٨ مجم) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ساعتين. إلى محلول التفاعل، يضاف ماء مثلج و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع ماء، hydrochloric acid ١ عياري، ماء، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع بالترتيب. بعدئذ، تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية؛ heptane: ethyl acetate = ١:٩ إلى ١:٣) لتعطي ٩٦ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.02 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.20 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 4.42 (dq, J = 5.6, 6.0 Hz, 1H), 4.62 (ddq, J = 2.4, 5.6, 6.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82-6.94 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 6H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

تخليق

(S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-hydroxy-6-methylmorpholin-3-one

في جو نيتروجين، يضاف بالتقطيط محلول THF (٠.٢٥ مليلتر) من ١.٠٦ جرامي lithium tri-sec-butyl borohydride إلى محلول THF (٣ مليلتر) من (S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methylmorpholin-2,3-dione (٩٥ مجم) عند ٢٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند ٢٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٠.٠٣ مليلتر) و ٣٠٪ محلول hydrogen peroxide مائي (٠.٠٧ مليلتر). يقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ساعة واحدة. يضاف مسحوق sodium hydrogensulfite (٢٠ مجم) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول ملح مشبع و ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لأمائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية؛ ethyl acetate : heptane = ١:١) لتعطي ٩٣ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.88 and 2.99 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.12 and 3.48 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 3.16 and 3.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.55 (m, 2H), 5.11 and 5.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 and 5.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 6H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

تخليق

(Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]methylidene]-4-

[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methylmorpholin-3-one

في جو نيتروجين، يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول acetonitrile

(٧٠ مليلتر) من (S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyl oxy-1-(3,4,5-trifluoro

phenyl) propyl]-2-hydroxy-6-methyl morpholin-3-one (٢٠١٦ جم) و triphenyl

phosphonium bromide (١٠٦١ جم). يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. إلى

محلول ethanol (٨٠ مليلتر) من المادة المتخلقة الناتجة، يضاف 3-fluoro-4-(4-methyl-

1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٦٩ مجم) و TEA (٢٠٦٨ مليلتر). يقلب محلول

التفاعل في جو نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ ساعات ويركز تحت ضغط

مخفض. يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة خليط محلول من trifluoroacetic acid

(٣٠ مليلتر) و methylene chloride (٣٠ مليلتر) للمادة المتخلقة الناتجة. يصب محلول

التفاعل في محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. يستخلص الخليط الناتج مع

ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول sodium hydrogencarbonate مائي

مشبع وبعدئذ مع محلول ملح مشبع، ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة الناتجة

بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب

تصفية؛ ethyl acetate : heptane = ١:١ إلى صفر: ١) وتتصلب أيضاً مع ethyl -heptane

acetate لتعطي ١.٣٢ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخصائص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 12.4, 9.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 4.44-4.49 (m, 2H), 5.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H).

تخليق

3-[2-fluoro-4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]phenyl]-5-methyl-1-phosphono oxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يقلب عند ٦٠° مئوية لمدة ساعتين محلول acetone (٠.٥ مليلتر) من 4-(S)-(Z)-

[1-[3-methoxy-4-(4-(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] methylenemethyl-6-methylmorpholin-3-one

٢٠ مجم، chloromethyl di-tert-butyl phosphate، CAS Register No. 229625-50-7، ٢٠

٢٣ مجم، sodium iodide، و IPEA (٠.٠١ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وتزال المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح. تتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلفة الناتجة، يضاف خليط المذيب من methylene chloride

و TFA (١:١، ٢ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة

٢٠ ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام

سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: ٥٠٪ محلول acetonitrile مائي يحتوي على ٠.١٪

١٤ مجم لمركب العنوان. تكون قيم الخصائص الفيزيائية لهذا

المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 600 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.19 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.89 (brd, J = 12.0 Hz, 1H), 4.43-4.61 (m, 2H), 5.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (brd, J = 12.0 Hz, 2H), 6.75 (s,

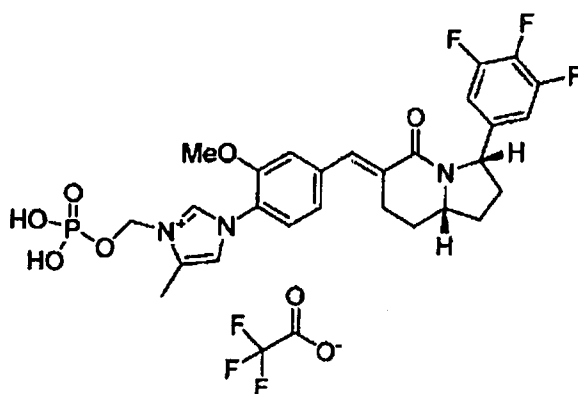
1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

مثال 6 ٥

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 30] ١٠



تخليق (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

٣٥ يضاف بالتدريج 3,4,5-Trifluorophenyl magnesium bromide (٠.٣٥ جزيئي جرامي محلول diethylether، ٥٥ مليلتر) إلى محلول tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر) من (R)-5- CAS Register) oxo-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (No. 128811-48-3، ٤.١ جم) خلال ٢٠ دقيقة عند -٤٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية لمدة ٥ ساعات. إلى هذا المحلول، يضاف محلول ammonium chloride مائي مشبع و ethyl acetate. يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate : heptane = ١ : ٩) لتعطي ٤.٨ جم من (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid ethyl ester ٤٥ يضاف محلول hydrochloric acid ethyl acetate ٤ عياري (٣٠ مليلتر) إلى محلول ethyl acetate (٣٠ مليلتر) من (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluoro

phenyl)pentanoic acid ethyl ester الناتج. يقلب هذا المحلول لمدة ١٦ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلفة، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول ethyl acetate (٥٠ مليلتر) للمادة المتخلفة، يضاف ١٠٪ palladium-carbon (١٠٠ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج تحت ١ ضغط جوي من جو هيدروجين لمدة ٦ ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٢.٩١ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 274 $[M^+ + H]$.

١٠ تخليق [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]methanol

يضاف LAH (٤٨٣ مجم) إلى محلول THF (٥٠ مليلتر) من (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (٢.٩١ جم) خلال ساعة واحدة عند -١٥° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -١٥° مئوية لمدة ١٩ ساعة. إلى محلول التفاعل، يضاف ماء (٠.٥ مليلتر)، محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٠.٥ مليلتر)، وماء (١.٥ مليلتر) بالترتيب. يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة وبعدئذ يرشح بواسطة مرشح Celite. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٢.٤ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 232 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.51-1.63 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

تخليق

(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylic acid ethyl ester

يضاف Triethylamine (١.٩٥ مليلتر) و BOPCl (٢.٨٥ جم) إلى محلول THF (٥٠ مليلتر) من [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]methanol (٢.١٧ جم) و vinylacetic acid (٠.٦٧ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة

١٢ ساعة. إلى محلول التفاعل، يضاف خليط محلول من toluene و THF (١:١) ومحلول hydrochloric acid مائي ١ عياري. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل بواسطة محلول sodium hydroxide مائي ١ عياري، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي مادة متخلفة.

٥ يضاف بالتقطيط محلول methylene chloride (٥ مليلتر) من DMSO (١.١٧ جم) إلى محلول methylene chloride (١٥ مليلتر) من oxalyl chloride (١.٧٧ جم) عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل، يضاف بالتقطيط عند -٧٨° مئوية محلول dichloromethane (١٠ مليلتر) من المادة المتخلفة المعطاه أعلاه. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٧٠ دقيقة. يضاف بالتقطيط Triethylamine (٦.٥ مليلتر) إلى هذا المحلول، ويقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة. إلى محلول التفاعل، يضاف خليط محلول من toluene و THF (١:١) ومحلول ammonium chloride مائي مشبع. يسخن الخليط الناتج حتى درجة حرارة الغرفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بواسطة محلول hydrochloric acid مائي ١ عياري، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع بالترتيب، وتجفف على magnesium sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض لتعطي مادة متخلفة.

١٥ يضاف Triethylphosphonoacetate (٣.٧ مليلتر) إلى معلق THF (٧٠ مليلتر) من sodium hydride (يحتوي على ٤٠٪ زيت معدني، ٧٤٦ مجم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول THF (٣٠ مليلتر) من المادة المتخلفة المعطاه أعلاه، ويقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. إلى محلول التفاعل، يضاف ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مائي مشبع. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate: heptane = ١:١ صفر إلى ١:١) لتعطي ١.٣٣ جم لمركب العنوان.

٢٥ تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 368 [M⁺+H].

تخليق (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول methylene chloride (٦٠ مليلتر) من (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylic acid ethyl ester (١.٣٣ جم) وإنتاج ثان لحفاز Grubbs (١٥٣ مجم). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وبعدئذ يضاف إليه triethylamine (٠.٥ مليلتر). يقلب الخليط الناتج لمدة ساعة واحدة ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate : heptane = ١:١ إلى صفر: ١) لتعطي ٦٨٠ مجم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 268 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.74-1.86 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H) 4.22-4.32 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.98-6.05 (m, 1H), 6.07-6.32 (m, 1H), 6.67-6.76 (m, 2H).

تخليق (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one

يضاف Platinum oxide (١٠٠ مجم) إلى محلول methanol (٢٠ مليلتر) من (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one (٦٨٠ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج تحت ١ ضغط جوي من جو هيدروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٦٨٤ مجم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 270 $[M^+ + H]$.

تخليق

(E)-3-[(2S)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)]benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one

يضاف بالتتقيط Trimethylsilyl iodide (٠.٥٤٢ مليلتر) إلى محلول methylene chloride (١٥ مليلتر) من (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٦٨٤ مجم) و N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine (١.٣٤ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إليه iodine (٩٦٧ مجم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول sodium thiosulfate مائي مشبع

و ethyl acetate. يسخن الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بواسطة محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول triethyl phosphite (٥ مليلتر) للمادة المتخلفة. يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى خليط محلول من THF (١٥ مليلتر) و ethanol (٣ مليلتر) للمادة المتخلفة، يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٤٩ مجم) و lithium hydroxide monohydrate (٣١٩ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة، ويضاف إليه ethyl acetate ومحلول ملح مشبع. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية؛ heptane و ethyl acetate (١:١) إلى ethyl acetate وبعدئذ إلى ethyl acetate و methanol (١:٩)) لتعطي ٧٦٢ مجم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.65-1.87 (m, 3H), 2.06-2.14 (m, 14H), 2.30-2.39 (m, 5H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.15 (brt, J = 16.8 Hz, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.08 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H).

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يقلب عند ٨٠° مئوية لمدة ساعتين ونصف محلول DME (٥ مليلتر) من (E)-(3S)-

(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-chloromethyl di-tert-butylphosphate، (١٣٠ مجم)، (9S)-hexahydroindolizin-5-one (٢٥) sodium iodide (١٢٥ مجم)، و IPEA (١٠٨ مجم، CAS Registry No. 229625-50-7) إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط (٥٠٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط

مخفض. يضاف TFA (١ مليلتر) إلى محلول chloroform (١ مليلتر) للمادة المتخلفة الناتجة. يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وبعدئذ يركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء-acetonitrile يحتوي على ٠.١ % trifluoroacetic acid) لتعطي ٨٠ مجم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

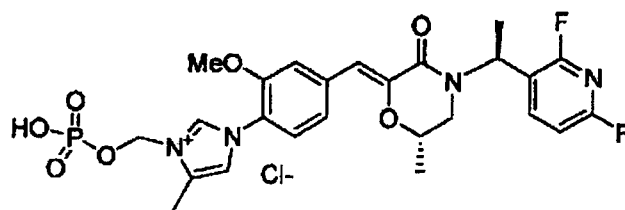
ESI-MS; m/z 578 [M^+]. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.70-1.87 (m, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.33-2.48 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 9.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

مثال 7

تخليق

3-{4-[(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium chloride

[الصيغة 31]



٢٠ تخليق 1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethanol

٣٥ في جو نيتروجين، يضاف بالتقطيع diisopropylamine (١٣٤ مليلتر) إلى خليط محلول من محلول n-butyl lithium hexane (٢.٦٢ جزيئي جرامي، ٣٦٨ مليلتر) و tetrahydrofuran (٨٠٠ مليلتر) عند -٦٠° مئوية) أو أدنى. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٦٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إليه بالتقطيع محلول tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر) من 2,6-difluoropyridine (١٠٠ جم) عند -٦٠° مئوية أو أدناه. يقلب محلول التفاعل الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة، وبعدئذ يضاف إليه. بالتقطيع acetoaldehyde (٩٧.٦ مليلتر) بعدئذ، يضاف بالتقطيع محلول hydrochloric acid مائي ٢

عياري (١٠٠٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويضاف إليه أيضاً ethyl acetate (١٠٠٠ مليلتر) و toluene (١٠٠٠ مليلتر). تتفصل الطبقة العضوية وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ١٢٩ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H).

تخليق

(S)-1-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethylamino]propan-2-ol (+)-di-p-toluoyl-D-tartrate salt

- ١٠ يضاف محلول toluene (٣٠٠ مليلتر) من 1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethanol إلى محلول toluene (١٥٠٠ مليلتر) من thionyl bromide (٣٣٧ جم) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات، وبعدئذ يضاف إليه ماء مثلج و toluene. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل بالماء (١٠٠٠ مليلتر) ٣ مرات، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وترشح خلال طبقة هلام سليكا، ويضاف (S)-1-amino-2-propanol (١٥٧ جم) إليها، cesium carbonate (١٠٢٨ كجم)، و DMF (٢٥٠٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يرشح محلول التفاعل، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع ethanol (١٠٠٠ مليلتر)، ويضاف محلول ethanol (٥٠٠ مليلتر) إليها من (+)-di-p-toluoyl-D-tartrate (١٥٢ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ترشح البلورة المترسبة وتغسل مع ethanol. تجفف البلورة عند ٨٠° مئوية لمدة ٢٠ ساعتين وتعلق في خليط المذيب من ethanol (٢٠٠٠ مليلتر) و heptane (١٠٠٠ مليلتر). يسخن المعلق الناتج إلى ويقلب عند ٨٠° مئوية. بعد ساعة واحدة، يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ترشح البلورة المترسبة، تغسل بواسطة ethanol، وتجفف عند ٨٠° مئوية طوال الليل لتعطي ١٥٥ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.36 (s, 6H), 2.37-2.51 (m, 4H), 3.67-3.71 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 5.65 (s, 2H),

7.21 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4, Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 8.27 (dd, J = 17.6, 8.0 Hz, 2H).

تخليق (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methylmorpholin-2,3-dione

يضاف محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٤٥٠ مليلتر)، ماء (١٠٠ مليلتر)، و ٥٠% toluene-THF (٢٠٠٠ مليلتر) إلى (S)-1-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl amino]propan-2-ol (+)-di-p-toluoyl-D-tartrate (١٩٩ جم). تتفصل الطبقة العضوية. تستخلص طبقة الماء ٣ مرات مع ٥٠% toluene-THF (٨٠٠ مليلتر). تتحد كل الطبقات العضوية وتركز تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلفة، يضاف diethyl oxalate (٢٠٠ مليلتر). يسخن محلول التفاعل الناتج إلى ويقلب عند ١٤٠ إلى ١٥٠° مئوية. بعد ٣ ساعات، يخفف محلول التفاعل بواسطة toluene (٥٠٠ مليلتر) ويبرد بواسطة الثلج مع التقليب. ترشح البلورة المترسبة، تغسل بواسطة toluene و diethyl ether، وتجفف في الهواء لتعطي ١٠٣ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.36 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 5.59 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H).

تخليق

(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-2-hydroxy-6-methylmorpholin-3-one
يضاف بالتدريج محلول THF (٢٠ مليلتر) من lithium tri-s-butyl borohydride ١ جزئي جرامي إلى محلول THF من (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl morpholin-2,3-dione (٤٠٥ جم) عند -٥٠° مئوية أو أدنى. يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ساعتين. إلى محلول التفاعل، يضاف محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (١.٦٦ مليلتر) و ٣٠% محلول hydrogen peroxide مائي (٦.٧٨ مليلتر) بالترتيب عند -١٠° مئوية أو أدناه. يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ساعة واحدة، وبعدئذ يضاف إليه sodium hydrogensulfite (٥٢٠ مجم) يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ٣٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إليه محلول ملح مشبع و ٥٠% toluene-THF. تتفصل الطبقة العضوية، وتستخلص طبقة الماء مع ٥٠% toluene-THF. تتحد كل الطبقات العضوية وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane: ethyl

acetate = ١:١ إلى صفر:١) لتعطي ٤.٥٢ جم لمركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 2.58H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 0.42H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 2.58H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 0.42H), 2.90 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 0.86H), 3.09 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 0.14H), 3.11 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 0.86H), 3.31 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 0.14H), 4.39-4.49 (m, 1H), 5.14 (s, 0.14H), 5.30 (s, 0.86H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 0.14H), 5.71 (q, J = 6.8 Hz, 0.86H), 6.87 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H).

تخليق

(Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]methylidene}-6-methylmorpholin-3-one

يضاف Triphenylphosphonium bromide (٦.٥٢ جم) إلى محلول acetonitrile من

(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl) ethyl]-2-hydroxy-6-methyl morpholin-3-one (٤.٣ جم). يسخن محلول التفاعل الناتج مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة، ويضاف

إليه triethylamine (٥.٢٨ مليلتر) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) ١٥

benzaldehyde (٣.٤٢ جم). يسخن محلول التفاعل الناتج مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة ونصف ويركز تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع محلول hydrochloric acid

مائي ٢ عياري و ethyl acetate. تتفصل الطبقة المائية، وتغسل الطبقة العضوية مع محلول

hydrochloric acid مائي ٢ عياري. تتحد كل الطبقات المائية و alkalized مع محلول

sodium hydroxide مائي مركز. يستخلص المحلول المائي alkaline مع ethyl acetate. ٢٠

تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع sodium hydrogencarbonate مشبع، تجفف على

magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل

كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: heptane:

ethyl acetate = ١:١ إلى صفر:١) لتعطي ٤.٠٦ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية

الفيزيائية لهذا المركب كما يلي: ٢٥

ESI-MS; m/z 455 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.67

(d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 12.8,

2.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 5.74 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.00 (m, 1H).

تخليق

3-{4-[(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium chloride

يضاف Chloromethyl di-tert-butylphosphate (٤٢٧ مجم)، sodium iodide (٤٩٤ مجم)، و diisopropylethylamine (٤٧.١ ميكرو لتر) إلى محلول acetone (١٠ مليلتر) من

(Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]methylidene}-6-methylmorpholin-3-one (٥٠٠ مجم). يسخن

محلول التفاعل الناتج مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة ثم يرشح. تركيز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف إلى المادة المتخلفة، trifluoroacetic acid (٣ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، يركز تحت

ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع ethyl acetate وتضبط إلى أس هيدروجيني من ٨ إلى ٩ بواسطة محلول sodium hydroxide مائي ومحلول

sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. تنفصل الطبقة العضوية. تحمض الطبقة المائية مع hydrochloric acid مركز وتخفف مع chloroform. تجمع المادة المترسبة الزيتية وتتصلب مع ethyl acetate لتعطي ١٢٩ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا

المركب كما يلي: ٢٠

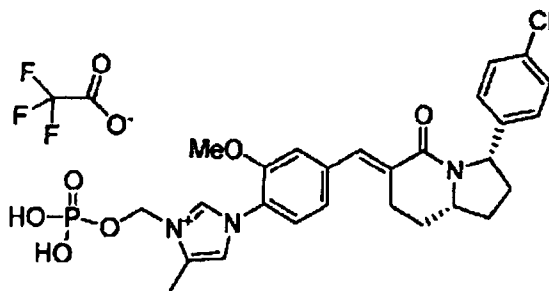
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.40-4.43 (m, 1H), 5.85-5.89 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 17.6, 8.4 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H).

مثال 8

تخليق

3-{4-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium
trifluoroacetate

[الصيغة 32]



تخليق

(R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(4-chlorophenyl)-5-oxopentanoic acid ethyl ester
يضاف بالتقطيط 4-Chlorophenyl magnesium bromide (١ جزئي جرامي محلول
diethylether، ١٧.١ مليلتر) إلى محلول tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر) من (R)-5-
CAS Register) oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester ٣٠
No. 128811-48-3، ٤ جم) خلال ٢٠ دقيقة عند -٤٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج
أثناء التسخين من -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف تدريجياً إلى هذا
المحلول، ماء عند صفر° مئوية. يستخلص محلول التفاعل مع ethyl acetate. يغسل المحلول
المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت
ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (نظام -
ethyl acetate heptane) لتعطي ٥.٦ جم من مركب العنوان كمادة زيتية عديمة اللون. تكون
قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 392 [M++Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H),
1.42 (s, 9H), 2.00-2.50 (m, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 4.10-4.50 (m, 2H), 4.10-5.20 (m,
2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 2H).

تخليق

(R)-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester
يضاف بالتقطيط ٤ عياري محلول ethyl acetate -hydrochloric acid (٣٠ مليلتر) إلى
محلول (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(4- (٣٠ مليلتر) من ethyl acetate

chlorophenyl)-5-oxopentanoic acid ethyl ester (٥.٦ جم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٥ جم من مادة زيتية بلون أصفر. إلى محلول ethyl acetate (١٠٠ مليلتر) من هذا المنتج الخام، يضاف بالتدريج محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع (١٠٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة ثم يستخلص مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٣.٥ جم من مركب العنوان كمادة زيتية بلون أصفر فاتح. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 525 [2M++Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.18-2.43 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 2H).

تخليق

(2R,5S)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

١٥ يضاف عند -٤٥° مئوية خلال ٥ دقائق Sodium borohydride (١.٠٥ جم) إلى methanol (٨٠ مليلتر) - acetic acid (٢٠ مليلتر) محلول من (R)-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (٣.٥ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ٣ ساعات أثناء التسخين من -٤٥° مئوية إلى صفر° مئوية. يضاف إلى محلول التفاعل، disodium hydrogenphosphate. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، ويتبخر المذيب العضوي تحت ضغط مخفض. تستخلص المادة المتخلفة مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول sodium hydrogencarbonate مائي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ٣.٦ جم من مادة زيتية بلون أصفر. إلى محلول dichloromethane (٥٠ مليلتر) من المادة الزيتية الناتجة، يضاف triethylamine (٧.٤٩ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٣.٧٦ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يصب في ماء مثلج. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة

٢٥

تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate -heptane) لتعطي ٣.٣ جم من مركب العنوان كمادة زيتية بلون أصفر. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 376 [M++Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.17 and 1.41 (s, 9H), 1.26-1.38 (m, 3H), 1.84-2.10 (m, 2H), 2.16-2.36 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.30-5.00 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H).

تخليق

(2S,5R)-2-(4-chlorophenyl)-5-((E)-2-methoxycarbonylvinyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- ١٠ يضاف عند صفر° مئوية Lithium borohydride (٨١٣ مجم) إلى محلول tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر) من (2R,5S)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٣.٣ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة ثم يصب في ماء مثلج. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٣ جم من مركب alcohol كمادة زيتية بلون أصفر. يضاف بالتقطيع DMSO (١.٠٩ مليلتر) إلى محلول dichloromethane (٤٠ مليلتر) من oxalyl chloride (١.٢٤ مليلتر) عند -٧٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٠° مئوية لمدة ٣ دقائق. إلى محلول التفاعل، يضاف بالتقطيع محلول dichloromethane (٢٠ مليلتر) من مركب alcohol المعطى أعلاه (٣ جم) عند -٦٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٦٠° مئوية لمدة ١٥ دقيقة. إلى هذا المحلول، يضاف بالتقطيع triethylamine (١٠.٧ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ٣٠ دقيقة أثناء التسخين من -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية ثم يصب في ماء. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٣ جم من مركب aldehyde كمادة زيتية بلون أصفر فاتح. يضاف Sodium hydride (٦٠٪ مادة زيتية، ٠.٥٧٩ جم) إلى محلول DMF (٢٠ مليلتر) من trimethylphosphonoacetate (٢.٦٣ جم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ٢٠ دقيقة ثم يضاف إلى محلول DMF (١٠ مليلتر) من مركب aldehyde المعطى أعلاه (٣ جم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ويصب في ماء. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٢.٨ جم من مركب العنوان كمادة زيتية بلون أصفر. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 388 [M++Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.00-1.50 (m, 9H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.30-5.00 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

١٠ تخليق

(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylic acid methyl ester

يضاف بالتدقيق ٤ عياري محلول ethyl acetate - hydrochloric acid (١٩.٤ مليلتر) إلى محلول ethyl acetate (٥ مليلتر) من (E)-2-(2S,5R)-2-(4-chlorophenyl)-5- methoxycarbonylvinylpyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (٢.٨ جم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ثم يركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٢.٥ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتدقيق Diethyl cyanophosphonate (١.٩٧ مليلتر) إلى محلول DMF (٤٠ مليلتر) من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر المعطاة (٢.٥ جم)، vinylacetic acid (١.١ مليلتر)، و triethylamine (٣.٦٣ مليلتر) عند ٥٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٥٠° مئوية لمدة ساعتين ثم يصب في ماء مثلج. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول hydrochloric acid مائي ١ عياري، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع بهذا الترتيب؛ يجفف على magnesium sulfate لامائي؛ ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٢.٢ جم من مركب العنوان كمادة زيتية بلون أصفر. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 334 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-3.20 (m, 6H), 3.76 and 3.79 (s, 3H), 4.60-5.20 (m, 4H), 5.70-6.20 (m, 2H), 6.90-7.40 (m, 5H).

تخليق (3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one

يضاف جيل ثان لحفاز Grubbs (٥٥٩ مجم) إلى محلول dichloromethane (١٠٠ ملليلتر) من (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylic acid methyl ester (٢٠٢ جم). يسخن محلول التفاعل الناتج مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٥ ساعات في جو نيتروجين ثم يترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى محلول التفاعل، triethylamine (٤ ملليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ٢٠ دقيقة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١.٣ جم من مركب العنوان كمادة زيتية بلون بني. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 248 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-1.90 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.98-6.04 (m, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H).^٥

تخليق (3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-hexahydroindolizin-5-one

يضاف Platinum oxide (١٥١ مجم) إلى محلول methanol (٥٠ ملليلتر) من (3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (١.٣ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج في جو هيدروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. يزال platinum oxide بالترشيح من محلول التفاعل، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني فاتح. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 250 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.90 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.15-2.50 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

تخليق

[(3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonic acid diethyl ester

يضاف بالتتقيط Trimethylsilyl iodide (٠.٧٦٣ مليلتر) إلى محلول dichloromethane (٤٠ مليلتر) من (3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (١ جم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (٢.٠٥ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه iodine (١.٣٦ جم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة ويصب في محلول sodium thiosulfate مائي ثلجي. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع ١ hydrochloric acid عياري ومحلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate مائي، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي مركب iodinated. ١٠

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول triethyl phosphite (٢٠ مليلتر) من مركب iodinated المعطى، يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي ٢.٥ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 386 [M⁺+H].

١٥ تخليق

(E)-(3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف Lithium hydroxide (٣٥٥ مجم) على خليط المحلول من tetrahydrofuran (٨ مليلتر) - ethanol (٣٠ مليلتر) من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٧٥ مجم) و [(3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxooctahydro indolizin-6-yl]phosphonic acid diethyl ester (٢.٥ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج تحت شروط وقاية من الضوء عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ثم يصب في ماء مثلج. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول المستخلص مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكا (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٢٥

١.٤٣ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.66-1.88 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.82 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

تخليق

1-[4-{(E)-{(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-6-ylidene} methyl}-2-methoxyphenyl]-4-methyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

- ١٠ في جو نيتروجين، يضاف (E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one (٥٠ مجم) إلى محلول acetone (٤ مليلتر) من chloromethyl di-tert-butylphosphate (٤٣.٥ مجم)، sodium iodide (٥٠.٤ مجم)، و N,N-diisopropylethylamine (٤.٨٨ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٦٠° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يبرد مع ماء. تزال المادة غير القابلة للذوبان في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف ١٥ trifluoroacetic acid (٠.٥ مليلتر)، إلى محلول dichloromethane (٢ مليلتر) من المادة المتخلفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء-acetonitrile يحتوي على ٠.١ % trifluoroacetic acid) لتعطي ٢٠ ٣٢ مجم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

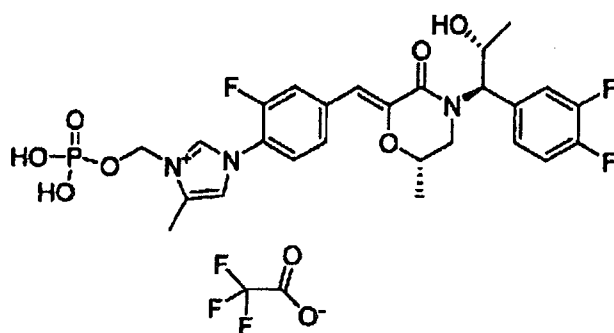
ESI-MS; m/z 558 $[M^+]$. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.70-1.90 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

مثال 9

تخليق

3-{4-[(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxo morpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-fluorophenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 33]



تخليق

(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2-{1-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(Z)-methylidene}-6-methylmorpholin-3-one

باستخدام 1-bromo-3,4-difluorobenzene كمادة بادئة، نحصل على ١.١٥ جم من مركب العنوان طبقاً لنفس الطريقة كما في مثال 4. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.42-4.48 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 12.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

تخليق

٢٠

3-{4-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يقلب عند ٨٠° مئوية لمدة ساعتين محلول DME (٥ مليلتر) من (S)-4-[(1R,2R)-1-

(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxy propyl]-2-{1-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-

chloromethyl (١٠٠ مجم)، yl) phenyl]-(Z)-methylidene}-6-methylmorpholin-3-one sodium iodide، (٨٢ مجم)، CAS Registry No. 229625-50-7) di-tert-butylphosphate ٢٠ (٩٥ مجم)، و IPEA (٠.٠٤ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول chloroform (١ مليلتر) من المادة المتخلفة الناتجة، يضاف TFA (١ مليلتر). يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء-acetonitrile يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid) لتعطي ٩٠ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

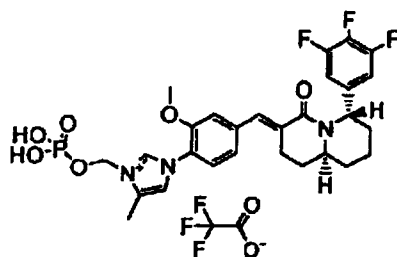
ESI-MS; m/z 582 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 5.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (brd, J = 12.4 Hz, 2H), 6.74 (brs, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

مثال 10

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 34]



تخليق

1-(4-bromobutyl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

طبقاً للطريقة المعلنه في Tetrahedron Letters, 1986, 27, 4549-4552، يعطى ١.٠٢ جم من مركب العنوان باستخدام 4-methoxypyridine (١.٥٢ مليلتر)، 3,4,5-trifluorophenyl magnesium bromide (٠.٣ جزئي جرامي، محلول THF، ٥٠ مليلتر)، و 4-bromobutyrylchloride (١.٧٤ مليلتر). تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.24-2.31 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 3H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 2H), 5.48 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.98 (brs, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.72 (brs, 1H).

تخليق (4S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-2,6-dione

١٠ طبقاً للطريقة المعلنه في Journal of Organic Chemistry, 1993, 58, 4198-4199، يعطى ٣٣١ مجم من مركب العنوان باستخدام 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (١.١٥ جم)، tributyltin hydride (٩٧٣ ميكرو لتر)، و AIBN (٢٠١ مجم). تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.61-1.69 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 14.8, 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.81 (ddd, $J = 15.2, 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 15.2, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 6.45 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H).

تخليق (6S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

٢٠ يبرد إلى صفر مئويه محلول methanol (١٠ مليلتر) من (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-2,6-dione (٣٣١ مجم)، ويضاف إليه sodium borohydride (٦٤.١ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ٣٤٠ مجم من مركب alcohol خام. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.57-1.64 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.20-2.60 (m, 5H), 3.28-3.35 (m, 1/2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1/2H), 5.91 (brd, $J = 6.4$ Hz, 1/2H), 6.15 (brd, $J = 4.8$ Hz, 1/2H), 6.80-6.94 (m, 2H).

تخليق (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول methylene chloride (٥ مليلتر) من (6S*,9aR*)-8- hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٦١ مجم)، ويضاف إليه triethylamine (٤٥٠ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٢٥ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ونصف، ثم يضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ٢٠٣ مجم من مركب mesyl خام. إلى محلول NMP (٥ مليلتر) من مركب mesyl الخام المعطى (٢٠٣ مجم)، يضاف sodium borohydride (٢٠٤ مجم). يسخن محلول التفاعل الناتج إلى ١٠٠° مئوية ثم يقلب لمدة ساعتين ونصف. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكيا (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٧٩ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.38-2.00 (m, 6H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 6.00-6.05 (brs, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H).

تخليق

(E)-(6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف LDA (١.٥ جزيئي جرامي، محلول THF، ٣٧٢ ميكرو لتر) إلى محلول THF (٢ مليلتر) من (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٧٩ مجم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف إليه محلول THF (١ مليلتر) من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٦٦.٤ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج إضافياً عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف مع magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ٨٨ مجم من مادة مجمعة aldol

خام. يبرد إلى صفر° مئوية محلول methylene chloride (٣ مليلتر) من مادة مجموعة aldol خام (٨٨ مجم)، ويضاف إليه triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٤٠.٩ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف، ويضاف إليه sodium methoxide (٢٨٪، محلول methanol، ١٠٢ ميكرو لتر) و ethanol (١ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane إلى نظام methanol - ethyl acetate) لتعطي ٧٢ مجم من خليط من مادة مجموعة aldol خام من مركب العنوان. يذاب الخليط المعطى (٧٢ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر) مرة أخرى. يبرد محلول التفاعل الناتج إلى صفر° مئوية، ثم يضاف إليه triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٦١.٣ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات و ١٥ دقيقة، ويضاف إليه sodium methoxide (٢٨٪، محلول methanol، ١٠٢ ميكرو لتر) و ethanol (١ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة، ويضاف إليه ماء و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane إلى نظام methanol - ethyl acetate) لتعطي ٥٤ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.51-1.80 (m, 5H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.12-6.16 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.96 (brs, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.78-7.84 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H).

تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-octahydro quinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluoro

phenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzyldene] octahydroquinolizin-4-one

يتجزأ (E)-(6S*,9aS*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzyldene]octahydroquinolizin-4-one (مجم ٥٤) إلى مركب العنوان النشط بصرياً الذي له زمن استبقاء ٦.٦ دقيقة (١٨.٦ مجم: < ٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصرياً الذي له زمن استبقاء ٧.٨ دقيقة (٢١ مجم: < ٩٥٪ إنانتيومرية زائدة) بواسطة Daicel CHIRALPAK™ AD-H (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك؛ hexane: ethanol = ٥٠:٥٠).

تكون قيم الخاصية الفيزيائية من مركب العنوان النشط بصرياً الذي له زمن استبقاء ٦.٦ دقيقة كما يلي: ١٠

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.51-1.80 (m, 5H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.12-6.16 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.96 (brs, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.78-7.84 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H).

تكون قيم الخاصية الفيزيائية من مركب العنوان النشط بصرياً الذي له زمن استبقاء ٧.٨ دقيقة كما يلي: ١٥

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.51-1.80 (m, 5H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.12-6.16 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.96 (brs, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.78-7.84 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H).

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

نحصل على مركب العنوان (٢٨ مجم) كمادة صلبة عديمة اللون باستخدام ٢٥

(E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-

٥ تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:
yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (١٣٠ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ١.

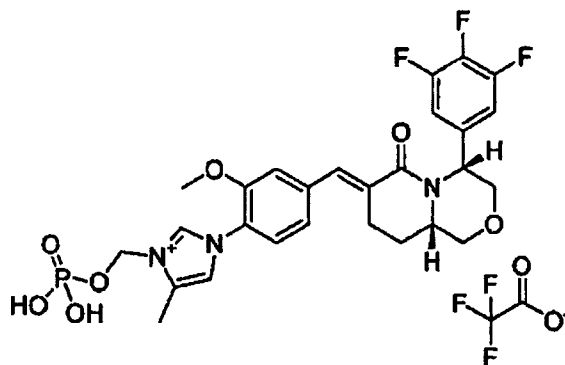
ESI-MS; m/z 592 $[M^+]$. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.56-1.78 (m, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 6.01 (brs, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

١٠ مثال 11

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-(7E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

١٥ [الصيغة 35]



تخليق (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one

٣٠ يضاف Bromoacetyl chloride (٥.٠٦ مليلتر) إلى خليط محلول من toluene (١٠٠ مليلتر) ومحلول مائي sodium hydroxide ٢ عياري (١٠٠ مليلتر) من (R)-(+)-2-amino-3-benzyloxy-1-propanol (١٠ جم) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ثم يقلب إضافياً عند ٦٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه خليط المحلول من toluene و THF (١:١).
٣٥ تنفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية:

نظام (ethyl acetate - heptane) لتعطي ١.٣٦ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.42 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.29 (bs, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H).

تخليق (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

يضاف Triethylamine (١.٧٢ مليلتر)، 4-dimethylaminopyridine (١٨٩ مجم)، و di-tert-butyl dicarbonate (٢.٠٢ مجم) إلى محلول acetonitrile (٢٥ مليلتر) من (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one (١.٣٦ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ثم يضاف إليه محلول ملح مشبع و ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام heptane - ethyl acetate) لتعطي ١.٦٥ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 3.57 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.08-4.28 (m, 4H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H).

تخليق

{(S)-1-benzyloxymethyl-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethoxy]ethyl}carbamic acid tert-butyl ester

يضاف بالتقطيط 1-Bromo-3,4,5-trifluorobenzene (٤٤٦ ميكرو لتر) إلى معلق diethylether (٥ مليلتر) من magnesium (٢٤٩ مجم) خلال ١٠ دقائق عند ٤٠°مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٤٠°مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يضاف بالتقطيط إلى محلول tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر) من (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (١.١ جم) خلال ١٠ دقائق عند ٤٠°مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٤٠°مئوية لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه بالتقطيط تدريجياً محلول

ammonium chloride مائي مشبع عند ٤٠°مئوية. يدفأ محلول التفاعل الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يضاف إليه ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate -heptane) لتعطي ٩٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 3.54 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.50-7.62 (m, 2H).

تخليق [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]methanol

١٠ يضاف محلول hydrochloric acid-ethyl acetate ٤ عياري (٣٠ مليلتر) إلى محلول ethyl acetate (٣٠ مليلتر) من (S)-1-benzyloxymethyl-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl) ethoxy]ethyl} carbamic acid tert-butyl ester عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول methanol (٥٠ مليلتر) من المادة المتخلفة الناتجة، يضاف ١٠٪ carbon -palladium (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ١٦٧ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج في جو هيدروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة، ويزال palladium carbon في محلول التفاعل بالترشيح. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض، ويضاف إليه محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع وethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate -heptane) لتعطي ١٠٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.13-3.22 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 7.02-7.25 (m, 2H).

تخليق

1-[(3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-4-yl]-(3-buten)-1-one

يضاف Vinyl acetate (٠.٧٨٤ مليلتر)، BOPCl (٢.٣٥ جم)، و triethylamine (١.٧١ مليلتر) في هذا إلى محلول THF (٥٠ مليلتر) من (3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]methanol (١.٥٢ جم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ثم يضاف إليه محلول hydrochloric acid مائي ١ عياري و ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول sodium hydroxide مائي ١ عياري ثم مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١.٦٦ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 316 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H).

تخليق

(E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylic acid methyl ester

يضاف بالتقطيط Oxalyl chloride (٠.٦٦٤ مليلتر) إلى محلول dichloromethane (٤٠ مليلتر) من dimethylsulfoxide (٠.٥٧٦ مليلتر) عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة، ثم يضاف إليه بالتقطيط محلول dichloromethane (١٠ مليلتر) من 1-[(3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-4-yl]-(3-buten)-1-one (١.٦ جم) عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه بالتقطيط triethylamine (٣.٥٤ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه محلول ammonium chloride مائي مشبع. يدفأ محلول التفاعل الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف

على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي مادة aldehyde خام. يضاف Sodium hydride (٦٠٪ مشتمت في زيت معدني، ٠.٣٠٤ جم) إلى خليط محلول من THF (٣٥ مليلتر) و DMF (٨ مليلتر) من trimethylphosphonoacetate (١.٤٦ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه محلول THF (٥ مليلتر) من مادة aldehyde الخام المعطاة أعلاه عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه محلول ammonium chloride مائي مشبع و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكيا (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١.٢٤ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 370 $[M^+ + H]$.

تخليق

(4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]

oxazin-6-one

يضاف جيل ثاني لحفاز Grubbs (٢٨٥ مجم) إلى محلول dichloromethane (١٠٠ مليلتر) من (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylic acid methyl ester (١.٢٤ جم). يسخن محلول التفاعل الناتج مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة ونصف في جو نيتروجين. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه triethylamine (٣ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكيا (نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٢٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 284 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.91-3.11 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.76-4.80 (m, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 5.93-6.01 (m, 1H), 6.83-6.95 (m, 2H).

(4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one تخليق

يضاف Platinum oxide (٢٠٠١ مجم) إلى محلول methanol (٦ مليلتر) من (4R,9aS)-
4-(3,4,5-trifluoro phenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-1H-pyrido [2,1-c] [1,4] oxazin-6-one
(٢٥٠ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين في جو
هيدروجين ثم يرشح من خلال Celite. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٢٥٢
مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 286 $[M^+ + H]$.

تخليق

[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7-yl]
phosphonic acid diethyl ester

يضاف في جو نيتروجين، trimethylsilyl iodide (٠.١٨٨ مليلتر) إلى محلول
methylene chloride (٦ مليلتر) من (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexa
N,N,N',N'-tetramethylethylene و (٢٥٢ مجم) hydroxyrido [2,1-c] [1,4] oxazin-6-one
diamine (٠.٤٦٦ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج مع التبريد بالتج
لمدة ٣٠ دقيقة، ويضاف إليه iodine (٣٣٦ مجم) مع التبريد بالتج. يقلب محلول التفاعل
الناتج مع التبريد بالتج لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه ethyl acetate ومحلول
sodium thiosulfate مائي مشبع. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع،
تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي مادة iodinated خام.
إلى مادة iodinated الخام المعطاة، يضاف triethyl phosphite (٣ مليلتر). يقلب الخليط
الناتج عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين، يترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يركز تحت ضغط
مخفض ليعطي ٣٧٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما
يلي:

ESI-MS; m/z 422 $[M^+ + H]$.

تخليق

(E)-(4R,9aS)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-4-(3,4,5-
trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one

يضاف Lithium hydroxide monohydrate (٦٣.٤ مجم) إلى خليط محلول من
tetrahydrofuran (٦ مليلتر) و ethanol (٢ مليلتر) من (4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-

trifluorophenyl)octahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7-yl]phosphonic acid diethyl ester (٣٧٢ مجم) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٢٩ مجم) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ويضاف إليه ethyl acetate وماء. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية؛ نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١٦٣.٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 484 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60-1.75 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 4.8, 12.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 3.6, 12.4$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

١٥ تخليق

3-{2-methoxy-4-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-(7E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يضاف Chloromethyl di-tert-butylphosphate (CAS Registry No. 229625-50-7) و sodium iodide (٢٣.٢ مجم)، و IPEA (٨.٨٦ ميكرو لتر) إلى محلول DME (٢٠.١ مجم) ٢٠ (١ مليلتر) من (E)-(4R,9aS)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-4-(3,4,5-trifluorophenyl) hexahydropyrido [2,1-c] [1,4]oxazin-6-one (٢٥ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٨٠° مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول chloroform (٠.٥ مليلتر) من المادة المتخلفة الناتجة، يضاف TFA (٠.٥ مليلتر). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء

٥ acetone- nitrile يحتوي على ٠.١ ٪ trifluoroacetic acid) لتعطي ١٠.٥ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

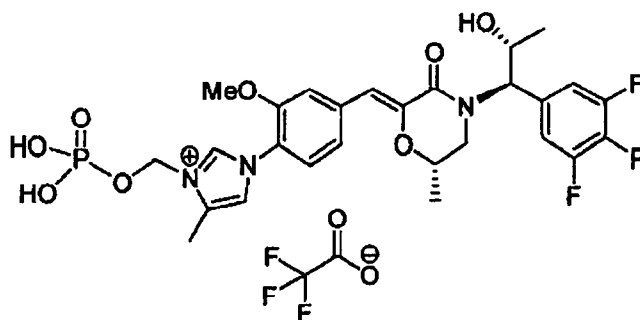
ESI-MS; m/z 594 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.63-1.73 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.9-3.98 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.94 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

مثال 12

تخليق

3-{4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonomethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 36]



تخليق 1,2,3-trifluoro-5-((E)-propenyl)benzene

يضاف في جو نيتروجين، palladium(0) tetrakis(triphenylphosphine) (٤.٦٦ جم) و cesium fluoride (٢١.٤ جم) إلى خليط محلول من dioxane (٩٥ ملليلتر) وماء (٥ ملليلتر) من 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzene (٨.٥ جم) و trans-1-propen-1-ylboronic acid (٤.١ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٨٠° مئوية لمدة ٥ ساعات ثم يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه hexane وماء. تزال المادة غير الذائبة بالترشيح. تنفصل الطبقة العضوية من المادة المرشحة وتغسل مع ماء. تزال مرة أخرى المادة غير الذائبة بالترشيح. تغسل المادة المرشحة مع ماء ثم مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate

لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (hexane) لتعطي ٥.٨٣ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.18 (qd, J = 6.0, 16.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H).

تخليق (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol

إلى خليط محلول مبرد بثلج من tert-butanol (١٧٠ مليلتر) وماء (١٧٠ مليلتر) من AD-Mix-α (٤٧.٥ جم) و methanesulfonamide (٣.٢٢ جم)، يضاف 1,2,3-trifluoro-5-((E)-propenyl)benzene (٥.٨٣ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٥٠° مئوية طوال الليل، ثم يضاف إليه sodium sulfite (٥١ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، ثم يستخلص مع methylene chloride ثلاث مرات. تتحد الطبقات العضوية وتغسل مع محلول sodium hydroxide مائي ٢ عياري. يعاد استخلاص طبقة sodium hydroxide مع methylene chloride. تتحد الطبقات العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. ينقى المنتج الخام الناتج بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate : hexane = ١:٩ إلى ١:١) ليعطي ٥.٥٤ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.20 (brs, 1H), 2.79 (brs, 1H), 3.78 (qd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H).

تخليق (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol

يضاف في جو نيتروجين، كرية sodium hydroxide (١١٠ مجم) إلى محلول dimethyl carbonate (١٥ مليلتر) من (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol (٥.٥٤ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٧٠° مئوية لمدة ٤٥ دقيقة. بعدئذ، يزال بنفخ النيتروجين عند ١٠٠° مئوية dimethyl carbonate في محلول التفاعل. إضافياً، يضاف dimethyl carbonate (٥ مليلتر) إلى المادة المتخلفة، ويزال dimethyl carbonate من محلول التفاعل بنفخ النيتروجين. إلى المادة المتخلفة، يضاف THF. تزال المادة غير الذائبة من خليط الحلول بالترشيح من خلال Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لتعطي ٦.١٣ جم من مادة مكرينة.

يضاف في جو نيتروجين، ماء (٠.٥ مليلتر) و sodium azide (١.٩٢ جم) إلى محلول DMF (٢٠ مليلتر) من المادة المكرينة المعطاة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ١١٠° مئوية طوال الليل، ثم يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه diethylether. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع ماء ثلاث مرات ثم مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate : hexane = ١:١٩ إلى ١:٩) لتعطي ٥.١٦ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.79 (brs, 1H), 3.97 (qd, J = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H).

١٠ تخليق

[(1R,2S)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester
يضاف في جو نيتروجين، triphenylphosphine (٥.٨٥ جم) إلى محلول THF (٧٥ مليلتر) من (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propan-2-ol (٥.١٦ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، ثم يضاف إليه ماء (٥ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٦٠° مئوية لمدة ٣ ساعات ونصف، ثم يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه di-tert-butyl dicarbonate (٥.٣٥ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة ثم يركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate : toluene = ١:٩) لتعطي ٥.٨٨ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 4.10 (brs, 1H), 4.47 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H).

تخليق

4-nitrobenzoic acid (1R,2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl ester

٢٥ يضاف بالتقطيط في جو نيتروجين، diisopropylazodicarboxylate (٦ مليلتر) مع التبريد بالتلج إلى محلول THF (١٠٠ مليلتر) من (1R,2S)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester (٥.٨٨ جم)، 4-nitrobenzoic

acid (٤.٨٤ جم)، و triphenylphosphine (٧.٥٩ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم يركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate :toluene = ٣:٩٧)، ثم يسحق المسحوق الناتج مع hexane -toluene ليعطي ٦.٦٩ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.37 (s, 9H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.85 (brs, 1H), 5.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.41 (qd, J = 6.4, 6.0 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

تخليق

[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester يضاف مسحوق potassium carbonate (٦.٤٣ جم) إلى خليط محلول من methanol (٩٠ مليلتر) و THF (١٠ مليلتر) من (1R,2R)-2-tert-4-nitrobenzoic acid (٧.٠٣ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه ethyl acetate وماء. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مرتين مع محلول ملح مشبع، تجفف على acetate و magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلفة الناتجة، يضاف diethylether. تزال المادة غير الذائبة بالترشيح، وتركز المادة المرشحة. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate :toluene = ١:٦) لتعطي ٤.٤٩ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 4.01 (brs, 1H), 4.48 (brs, 1H), 5.35 (brs, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H).

تخليق

[(1R,2R)-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]carbamic acid tert-butyl ester

يضاف، أربع مرات في جو نيتروجين على مراحل، tert-butyldiphenylsilyl chloride (٢ مليلتر) إلى محلول DMF (٣ مليلتر) من (1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)-propyl]carbamic acid tert-butyl ester (٦١٠ مجم) و imidazole (٨١٧ مجم).

مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات، ويضاف إليه ethyl acetate وماء. تنفصل الطبقة العضوية، وتغسل مع hydrochloric acid ١ عياري، ماء، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع على الترتيب. بعدئذ، تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (hexane: diethylether = ١:٤٩ إلى ١:١٩) لتعطي ٦٨٤ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 4.02 (brs, 1H), 4.46 (brs, 1H), 5.34 (brs, 1H), 6.69-6.80 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 8H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

تخليق (1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propylamine

يضاف Trifluoroacetic acid (٠.٥ مليلتر) إلى محلول methylene chloride (٢ مليلتر) من [(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] carbamic acid tert-butyl ester (٣٧٠ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة، ويضاف إليه محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع وethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع وملح مشبع على الترتيب، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي ٢٧٥ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 3.81 (d, $J = 4.8$ Hz, ١H), 3.91 (dq, $J = 4.8, 6.0$ Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 6H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

تخليق

(S)-1-[(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl amino]propan-2-ol

يضاف محلول diethylether (١ مليلتر) من (S)-(-)-propylene oxide (٠.١ مليلتر) و(1R,2R)-2-tert-butyl diphenyl silanyl oxy-1-(3,4,5-tri fluoro phenyl) propylamine (٢١٢ مجم) إلى معلق diethylether (١ مليلتر) من lithium perchlorate (٧٥٠ مجم).

يقلب محلول التفاعل الناتج في جو نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم يضاف إليه methylene chloride وماء مثليج. يقلب خليط التفاعل. تتفصل الطبقة العضوية، ويعاد استخلاص الطبقة المائية مع methylene chloride. تتحد الطبقات العضوية، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate:heptane = ١:٩ إلى ١:٤) ٥ لتعطي ١٧٢ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.08 (m, 3H), 2.20-2.50 (m, 3H), 3.47 (brs, 1H), 3.59 (brs, 1H), 3.86 (brs, 1H), 6.78-6.95 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 4H).

١٠ تخليق

(S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butylidiphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methylmorpholin-2,3-dione

يضاف بالتدقيق في جو نيتروجين، oxalyl chloride (٤٥ ميكرو لتر) مع التبريد بالتليج إلى محلول methylene chloride (٢ مليلتر) من (S)-1-[(1R,2R)-2-tert-butylidiphenylsilanyl oxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propylamino]propan-2-ol (١٧١ مجم)، TEA (٠.١٧ مليلتر)، و 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (٨ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين، ثم يضاف إليه ماء مثليج و ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية وتغسل مع ماء، hydrochloric acid، ماء، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع ١ عياري على الترتيب. بعدئذ، تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate:heptane = ١:٩ إلى ١:٣) ٢٠ لتعطي ٩٦ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.02 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.20 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 4.42 (dq, J = 5.6, 6.0 Hz, 1H), 4.62 (ddq, J = 2.4, 5.6, 6.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H),

6.82-6.94 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 6H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

تخليق

(S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl-diphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-hydroxy-6-methylmorpholin-3-one

يضاف بالتقسيط في جو نيتروجين، محلول THF (٠.٢٥ مليلتر) من lithium tri-sec-butyl borohydride ١.٠٦ جزيئي جرامي عند -٢٠° مئوية إلى محلول THF (٣ مليلتر) من

(S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl-diphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl morpholin-2,3-dione (٩٥ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٢٠° مئوية لمدة

٣٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل، محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٠.٠٣

مليلتر) و ٣٠٪ محلول hydrogen peroxide مائي (٠.٠٧ مليلتر) بهذا الترتيب. يقلب محلول

التفاعل الناتج مع التبريد بالتلج لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه مسحوق sodium

hydrogensulfite (٢٠ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠

دقيقة، ثم يضاف إليه محلول ملح مشبع و ethyl acetate. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع

محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. ١٥

تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane: ethyl

acetate = ١:١) لتعطي ٩٣ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا

المركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.88 and 2.99 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 and 3.48 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 3.16 and 3.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.55 (m, 2H), 5.11 and 5.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 and 5.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 6H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

تخليق

(Z)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-[1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]methylidene]-6-methylmorpholin-3-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة في جو نيتروجين، محلول acetonitrile (٤ مليلتر) من (S)-4-[(1R,2R)-2-tert-butyl-diphenylsilanyloxy-1-(3,4,5-tri fluoro phenyl) propyl]-2-hydroxy-6-methyl-morpholin-3-one (٩٢ مجم) و triphenyl phosphine hydro bromide (٦٨ مجم). يتبخر مذيب محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. إلى محلول ethanol (٤ مليلتر) من المادة المتخلقة الناتجة، يضاف 4-methoxy-3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٤٠ مجم) و TEA (٠.١٢ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج في جو نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى المادة المتخلقة الناتجة، يضاف trifluoroacetic acid (١ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم يصب في محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع ثم مع محلول ملح مشبع وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكا (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: ethyl acetate : heptane = ١:١ إلى صفر: ١) لتعطي ٦١.٩ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 502 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 9.6, 12.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 2H), 5.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H).

تخليق

3-{4-{(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphono oxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يضاف في جو نيتروجين، (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)

propyl]-2-[1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]methylidene]-6-methyl morpholin-3-one (٢٥ مجم) إلى محلول acetone (١.٥ مليلتر) من

chloromethyl di-tert-butylphosphate (CAS Registry No. 229625-50-7، ٢٠ مجم)، sodium iodide (٢٣ مجم)، و diisopropylamine (٥ ميكرو لتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند ٦٠° مئوية لمدة ساعة واحدة و ٤٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، ويضاف trifluoroacetic acid (٠.٣ مليلتر) إلى المادة المتخلفة الناتجة. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء-acetonitrile يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid) لتعطي ١٩.٧ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

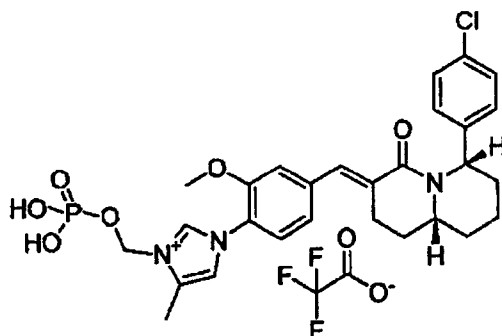
ESI-MS; m/z 612 $[M^+]$. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 5.6, 12.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 2.8, 12.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.45-4.60 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

مثال 13

تخليق

3-{4-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 37]



تخليق (2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidine-2-carboxylic acid methyl ester

يضاف في جو نيتروجين، 4-chlorophenyl magnesium bromide (١ جزيئي جرامي، محلول diethylether، ٤٢ مليلتر) إلى محلول THF (١٢٠ مليلتر) من (R)-6- CAS Register No. 183890-) oxopiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 36-0، ٩ جم) خلال ٢٠ دقيقة عند -٧٨° مئوية. يقرب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية إلى -٤٠° مئوية لمدة ساعة ونصف ثم يخمد مع محلول ammonium chloride مائي مشبع عند -٤٠° مئوية. إلى محلول التفاعل، يضاف ماء. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. يجفف محلول الاستخلاص الناتج على magnesium sulfate ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٩.٥٣ جم من (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-6-(4-chlorophenyl)-6-oxohexanoic acid methyl ester ١٠ محلول ethyl acetate (٩٠ مليلتر) من (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-6-(4-chlorophenyl)-6-oxohexanoic acid methyl ester (٩.٥٣ جم)، يضاف عند درجة حرارة الغرفة محلول hydrogen chloride-ethyl acetate ٤ عياري (٩٠ مليلتر). يقرب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف إلى المادة المتخلفة محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع لجعلها قاعدية، ثم يضاف إليها chloroform. يقرب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول methanol (١٥٠ مليلتر) من المادة المتخلفة، يضاف عند صفر° مئوية sodium cyano borohydride (٣.٢٩ جم) ثم acetic acid (٤.٢٧ مليلتر). يقرب محلول التفاعل الناتج عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة وإضافياً عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف إليه محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. يستخلص الخليط الناتج مع chloroform. يجفف محلول الاستخلاص الناتج على magnesium sulfate ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) وتتصلب إضافياً من نظام diisopropylether - heptane لتعطي ٢.٤٧ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 254 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38-1.60 (m, 3H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.17 (brs, 1H), 3.49 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 7.25-7.34 (m, 4H).

تخليق [(2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]methanol

٥ يضاف في جو نيتروجين، (2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidine-2-carboxylic acid methyl ester (٢.٤٧ جم) إلى معلق THF (٥٠ مليلتر) من lithium aluminium hydride (٥٠٨ مجم) عند -٢٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف إليه ماء (٠.٥١ مليلتر)، محلول sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٠.٥١ مليلتر)، وماء (١.٥٣ مليلتر) بهذا الترتيب عند -٢٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند ١٠ درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة، ثم يضاف إليه ethyl acetate. يرشح محلول التفاعل الناتج من خلال Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: نظام ethyl acetate : heptane) لتعطي ١.٩٠ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 226 [$M^+ + H$].

تخليق (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

٢٠ يضاف على التوالي Triethylamine (٢.٢٠ مليلتر)، vinylacetic acid (١.١٦ مليلتر)، وBOPCl (٣.٤٧ جم) إلى محلول THF من [(2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]methanol (٢.٣٦ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات، ثم يضاف إليه ethyl acetate وtoluene. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع hydrochloric acid ٠.٥ عياري، محلول sodium hydroxide مائي ٠.٥ عياري، محلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع، ومحلول ملح مشبع بهذا الترتيب، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي 1-[(2S,6R)-2-(4-chlorophenyl)-(3-buten)-1-one 6-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]- (١.٠٤ مليلتر) إلى محلول dichloromethane (٧٠ مليلتر) من oxalyl chloride (١.٢٠ مليلتر) خلال ٥ دقائق عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق، ثم يضاف إليه خلال ٢٠ دقيقة محلول dichloromethane (١٠ مليلتر) من

1-[(2S,6R)-2-(4-chlorophenyl)-6-(hydroxymethyl) piperidin-1-yl]-(3-buten)-1-one المعطى أعلاه عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة، ويضاف إليه triethylamine (٧.٦٤ مليلتر) خلال ١٠ دقائق عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج لمدة ساعة واحدة عند -٧٥° مئوية إلى -٥٠° مئوية. بعدئذ، يضاف محلول التفاعل إلى ماء. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate، ويغسل محلول الاستخلاص الناتج مع محلول ملح مشبع، يجفف على magnesium sulfate، ويركز تحت ضغط مخفض ليعطي مادة متخلقة. يضاف Trimethyl phosphonoacetate (٢.٧٣ مليلتر) إلى THF (٥٠ مليلتر) DMF- (١٠ مليلتر) خليط مذيب من ٦٠٪ sodium hydride (٤١٣ مجم) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، محلول THF (١٠ مليلتر) من المادة المتخلقة المعطاة أعلاه (٢.٤١ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يضاف إليه محلول ammonium chloride مائي بارد. يستخلص الخليط الناتج مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة على magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٠.٦٥ جم من isomer قليل القطبية و ١.١٠ جم من isomer عالي القطبية من 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylic acid methyl ester. يقلب مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات في جو نيتروجين، محلول methylene chloride (٦٠ مليلتر) من isomer قليل القطبية (٠.٦٥ جم) من 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylic acid methyl ester وجيل ثاني لحفاز Grubbs (١٥٨ مجم). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه triethylamine (٠.٢٦ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. بطريقة مشابهة، يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات في جو نيتروجين، محلول methylene chloride (١٠٠ مليلتر) من isomer على القطبية (١.١٠ جم) من 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylic acid methyl ester وجيل ثاني لحفاز Grubbs (٢٦٨ مجم). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف إليه triethylamine (٠.٤٤ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز

تحت ضغط مخفض. تتحد المادة المتخلفة لكل من isomers وتتقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ١.٠٩ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 262 $[M^+ + H]$.

٥ تخليق (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-octahydroquinolizin-4-one

يضاف Platinum oxide (٩٥ مجم) إلى محلول methanol (٥٠ مليلتر) من (6S,9aR)- 6-(4-chlorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one (١.٠٩ جم). يقلب محلول التفاعل الناتج تحت جو هيدروجين عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ويرشح من خلال مرشح Celite. تتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لتعطي ٨٧٧ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 264 $[M^+ + H]$.

تخليق

(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

phenyl]-E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one

يضاف في جو نيتروجين، trimethylsilyl iodide (٠.٧٤ مليلتر) إلى محلول methylene chloride (٢٥ مليلتر) من (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-octahydroquinolizin-4-one (٨٧٧ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (١.٧٦ مليلتر) عند صفر مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يضاف إليه iodine (١.٢٦ جم) عند صفر مئوية. يقلب محلول التفاعل الناتج عند صفر مئوية لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه محلول sodium thiosulfate مائي و ethyl acetate. تتفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لتعطي (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one. يقلب عند ١٢٠ مئوية لمدة ساعتين خليط من (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one و triethyl phosphate (١٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض ليعطي (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonic acid diethyl ester إلى

خليط محلول من tetrahydrofuran (٢١ مليلتر) و ethanol (٧ مليلتر) من (4S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxo octa hydro quinolizin-3-yl] phosphonic acid di ethyl ester و chlorophenyl)-4-oxo octa hydro quinolizin-3-yl] phosphonic acid di ethyl ester lithium methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٦٩ مجم)، يضاف lithium hydroxide monohydrate (٤٢٢ مجم). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ثم يضاف إلى هـ
 ٥ ethyl acetate ومحلول sodium hydrogencarbonate مائي مشبع. تنفصل الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملح مشبع، تجفف على magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane) ثم بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب تصفية: نظام ethyl acetate - heptane ثم نظام methanol - ethyl acetate) لتعطي ١.٠٧ جم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 462 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.33-1.80 (m, 5H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.51 (brs, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.20 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (brd, J = 2.8 Hz, 1H).

تخليق

3-{4-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate

يقلب عند ٦٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول acetone (٢ مليلتر) من (4S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-chloromethyl-di-tert-methylidene} octahydro quinolizin-4-one (١٠٠ مجم)، يضاف sodium iodide (٨٤ مجم، CAS Registry No. 229625-50-7) butylphosphate (٩٧ مجم)، و IPEA (٠.٠١ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، تزال المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف

إلى المادة المتخلفة الناتجة، خليط مذيب من methylene chloride و TFA (١:١.٢ مليلتر). يقلب محلول التفاعل الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 طور معكوس (مذيب متطور: نظام ماء-acetonitrile يحتوي على ٠.١ % trifluoroacetic acid) لتعطي ٦٠ مجم من مركب العنوان. تكون قيم الخاصية الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

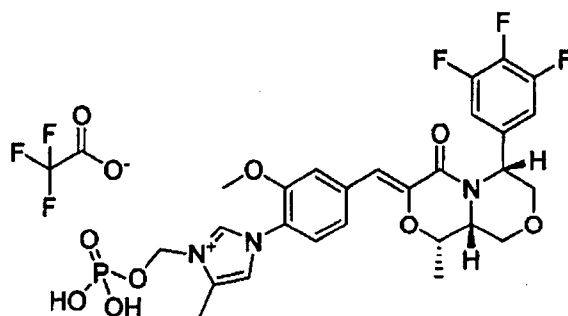
ESI-MS; m/z 572 [M^+]. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.27-1.38 (m, 1H), 1.49-1.84 (m, 4H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.42-5.46 (m, 1H), 5.92 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 9.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

مثال 14

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 38]



تخليق (R)-5-((R)-1-benzyloxyethyl)morpholine-3-one ٢٠

إلى محلول من t-butyl ester (٨٣.١ جم، CAS No. 133565-43-2) في toluene (٤٠٠ مليلتر) يضاف ٣٠ sodium hydroxide ٥٠ % في ٢٤.١ (جم) في ٤٠٠ مليلتر. يضاف بالتدريج t-Butylbromoacetate (١٢٥ مليلتر) إلى المحلول الناتج أثناء التبريد بالتلج، ويقلب المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣ ساعات. بعدئذ، يضاف ماء

(٥٠٠ مليلتر) toluene و (٥٠٠ مليلتر) إلى المحلول. تنفصل الطبقة العضوية وتغسل مع محلول ملحي. بعدئذ تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على منتج خام (١٢٢.٥ جم) يحتوي على (2R,3R)-3-benzyloxy-2-t-butylcarbonylaminobutoxy)acetic acid t-butyl ester إلى محلول من المنتج الخام الناتج (١١٨ جم) في dichloromethane (٣١٥ مليلتر) يضاف ٥ trifluoroacetic acid (٣١٥ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع methanol (٣٥٠ مليلتر). إلى المحلول الناتج يضاف بالتقطير thionyl chloride (٩٦.٩ مليلتر) أثناء التبريد بالتلج، ثم يقلب المحلول لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع methanol (٣١٥ مليلتر). إلى ١٠ المحلول الناتج يضاف بعدئذ بالتقطير sodium methoxide (١٦٥ مليلتر، ٢٨٪ محلول methanol) أثناء التبريد بالتلج. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate وماء. تقسم الطبقة العضوية وتغسل على التوالي مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وينقى المنتج الناتج بواسطة تحليل ١٥ كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٦١.٥٧ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 236 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.21 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.90-4.95 (m, 1H), 4.04-4.21 (m, 2H), 4.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.51 (brs, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

تخليق

(R)-3-((R)-1-benzyloxyethyl)-5-oxomorpholine-4-carboxylic acid t-butyl ester إلى محلول من (R)-5-((R)-1-benzyloxyethyl)morpholine-3-one (٦١.٦ جم) في acetonitrile (٦٠٠ مليلتر) يضاف على التوالي di-t-butyl dicarbonate (٧٤.٤ جم)، triethylamine (٧٢.٦ مليلتر) و 4-dimethylaminopyridine (١.٦ جم)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ٤ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى المحلول بعدئذ imidazole (٨.٩٢ جم)، ويقلب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت

ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate. يغسل محلول ethyl acetate ٣ مرات مع hydrochloric acid بارد ١ عياري، ثم يغسل مع محلول ملحي. بعدئذ تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تغسل المادة الصلبة المتشكلة مع hexane، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٦٩.٩٧ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.74 (dd, $J = 12.4$, 3.2 Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 4H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H).

تخليق ((2R,3R)-3-benzyloxy-2-t-butoxycarbonyl-aminobutoxy)acetic acid

١٠ إلى محلول من (R)-3-((R)-1-benzyloxyethyl)-5-oxomorpholine-4-carboxylic acid t-butyl ester (٤٠ جم) في methanol (٢٥٠ مليلتر) يضاف sodium hydroxide مائي ٢ عياري (٢٥٠ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يزال methanol بالتقطير تحت ضغط مخفض، يخفف المنتج الناتج مع ether. تقسم الطبقة المائية ثم تغسل مع ether. يضبط الأس الهيدروجيني للطبقة المائية إلى حوالي ٤ باستخدام ٥% citric acid مائي. يستخلص المحلول الناتج مرتين باستخدام ethyl acetate، وتغسل الطبقة العضوية بعدئذ مرتين مع ماء. تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٤٢.١ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 376 [$M^+ + \text{Na}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.77-3.80 (brm, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.98 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H).

تخليق

{{(1R,2R)-2-benzyloxy-1-[(methoxymethylcarbamoyl)methoxymethyl]propyl}}

carbamnic acid t-butyl ester

١٥ إلى محلول من ((2R,3R)-3-benzyloxy-2-t-butoxycarbonylaminobutoxy)acetic acid (٤٢.١ جم) في DMF (٤٠٠ مليلتر) يضاف على التوالي N,N-diisopropylethylamine

(٤١ مليلتر)، N,O-dimethylhydroxyamine hydrochloride (١٧.٤ جم)، EDCI (٣٤.٣ جم) و HOBt (٢٤.١ جم)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate وماء. تقسم الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. بعد مرور المادة المتخلفة من خلال طبقة سيليك (هلام سيليك ٥٠٠ سم^٣)، تركز المادة المرشحة بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٤٦ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 419 [M+ + Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.63-3.64 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.48 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H).

تخليق

{{(1R,2R)-2-benzyloxy-1-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethoxymethyl]propyl}}

carbamic acid t-butyl ester

تحضير 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide ١٥

تحت جو نيتروجين، يضاف 1-bromo-3,4,5-trifluorophenyl (٧.٤٧ مليلتر) إلى معلق magnesium (١.٥٩ جم) و iodine (قطعة واحدة) في diethyl ether (٦٥ مليلتر) أثناء التسخين. بمجرد توقف إعادة تكثيف البخار، يقلب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تحت جو نيتروجين، يبرد إلى -٥٠° مئوية محلول من {{(1R,2R)-2-benzyloxy-1-}} carbamic acid t-butyl ester [(methoxymethylcarbamoyl)methoxymethyl]propyl (١٠ جم) في tetrahydrofuran (٢٠٠ مليلتر)، ويضاف إليه بالتقطير 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide المحضر أعلاه. ترتفع درجة حرارة المحلول خلال ٤ ساعات من -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية، ثم يخفف بعدئذ المحلول مع ammonium chloride مائي مشبع. يستخلص المحلول الناتج باستخدام ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتمرر المادة المتخلفة الناتجة من خلال طبقة سيليك (مادة حاملة: هلام سيليك، ٣٠٠ سم^٣؛ مذيب تصفية: ethyl acetate، ١.٥ لتر). تركز المادة المرشحة بالتقطير تحت ضغط

مخفض، لنحصل بذلك على منتج خام (١٣.٨٩ جم) يحتوي على مركب العنوان. كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 3H), 4.89 (brd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 7.57 (dd, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H).

تخليق (R)-1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-morpholine-3-yl]ethanol

إلى محلول من $\{(1R,2R)\text{-2-benzyloxy-1-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethoxymethyl]-propyl}\}$ carbamic acid t-butyl ester (١٣.٩ جم، نقاء: حوالي ٨٤.٩%) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) يضاف محلول ethyl acetate /hydrochloric acid ٤ عياري (٦٣ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويضاف إلى المنتج الناتج في methanol (١٠٠ مليلتر) ١٠%. carbon -palladium (١ جم، ٥٠% محتوى ماء). تحت جو هيدروجين، يقلب خليط التفاعل لمدة ١٠ ساعات. يزال الحفاز بالترشيح خلال Celite. يضاف إلى المنتج الناتج methanol (١٠٠ مليلتر) و ٢٠% carbon -palladium hydroxide (١ جم)، وتحت جو هيدروجين، يقلب خليط التفاعل لمدة ٨ ساعات. يزال الحفاز بالترشيح من خلال Celite، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تمرر المادة المتخلفة من خلال طبقة سيليك (مادة حاملة: هلام سليكا، ٥٠٠ سم^٣؛ مذيب تصفية: ٥% ethyl acetate /triethylamine، ٦ لتر)، وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالتقطير تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع ethyl acetate. يغسل المحلول الناتج مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٣.٩٧ جم). تكون قيم الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 262 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1, 22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.93 (brs, 1H), 2.88 (ddd, $J = 10.0, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 11.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 12.4, 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H).

تخليق (S)-1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol

تحت جو نيتروجين، إلى tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر) محلول يحتوي على (R)-1-ethanol [(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholine-3-yl] (٢.٢٥ جم)، triphenylphosphine (٤.٥١ جم) و 4-nitrobenzoic acid (٢.٨٨ جم) يضاف بالتقطير عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يخفف محلول التفاعل مع ماء و ethyl acetate، وتقسّم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة على نحو بسيط بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate /heptane ٢/٨ ← ١/١)، لنحصل بذلك على منتج خام (٣.٦ جم) من 4-nitro benzoic acid (S)-1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholine-3-yl] ethyl ester محلول من المنتج الخام الناتج (٣.٥٣ جم) في methanol (٣٠٠ مليلتر) يضاف sodium methoxide (٤.٣٩ مليلتر، ٢٨٪ محلول methanol)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate وماء. تقسم الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate ١/٩ ← ١/١)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (١.١٩ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 262 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.29 (brs, 1H), 3.03 (ddd, J = 10.4, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 11.2, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.79-4.00 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H).

تخليق

(1S,6R,9aR)-1-methyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-3,4-dione

إلى محلول يتكون من (S)-1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol (١.١٨ جم) و pyridine (٥ مليلتر) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) يضاف

بالتنقيط oxalyl chloride (١.١٨ مليلتر) أثناء التبريد بالثلج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يخفف محلول التفاعل مع ماء، وتقسم الطبقة العضوية. بعدئذ تجفف الطبقة تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/heptane) ← ethyl acetate)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٩١٢ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 316 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.50 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 12.0, 4.4, 4.0 Hz, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H).

تخليق

(Z)-(1S,6R,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzylidene]-1-methyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one

يبرد إلى -٣٠° مئوية tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) محلول يحتوي على (1S,6R,9aR)- ١٥

1-methyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro[1,4] oxazino[3,4-c] [1,4]oxazine-3,4-dione (٩١٢ مجم)، ويضاف بالتنقيط بعدئذ إلى المحلول L-Selectride (٤ مليلتر، ١.٠٢

جزئي جرامي محلول tetrahydrofuran). يقلب المحلول الناتج لمدة ساعتين في مدى من -٢٠° مئوية إلى -٣٠° مئوية. يضاف إلى محلول التفاعل sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٦٠٦ ميكرو لتر)، ويقلب بعدئذ الخليط لمدة ٢٠ دقيقة في مدى من -٢٠° مئوية إلى ٢٠

صفر° مئوية. يضاف إلى المحلول ماء hydrogen peroxide (٢٩٤ ميكرو لتر، ٣٥٪ مائي)، ويقلب الخليط بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة عند صفر° مئوية. يضاف بعدئذ إلى المحلول الناتج sodium bisulfite (٣١٦ مجم)، ويقلب بعدئذ الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة.

يخفف بعدئذ المحلول الناتج مع ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول من المادة المتخلفة و triphenylphosphonium bromide (١.٠٦ جم) في acetonitrile (٢٥ مليلتر). تعود درجة ٢٥

حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى المحلول 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde (٧٢٣ مجم) و triethylamine (٨٤١ ميكرو لتر)، ويقرب خليط التفاعل بعدئذ لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف بعدئذ المنتج الناتج مع ethyl acetate ومحلول ملحي. تقسم الطبقة العضوية ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى بسرعة المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب تصفية: ethyl acetate ← ethyl acetate / hexane). يتبلور بعدئذ إضافياً المنتج الناتج باستخدام مذيب مختلط من heptane / ethyl acetate / ether (٢٠/١/٤)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٧١٤ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي: ١٠

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 11.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 4.54 (dq, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6, 8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H).

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate
يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات محلول يتكون من (Z)-(1S,6R,9aR)-3-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzylidene]-1-methyl-6-(3,4,5-trifluorochloromethyl phenyl)tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one (٩٥ مجم)، sodium iodide (٧٣.٧ مجم، CAS No. 229625-50-7) ditertiary butyl phosphate (٨٥.٤ مجم) و IPEA (٨.٢ ميكرو لتر) في acetone (٣ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في chloroform (٢ مليلتر) يضاف TFA (٢ مليلتر)، ويقرب الخليط الناتج لمدة ٢٥

ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يركز محلول التفاعل بعدئذ تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة باستخدام تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 نظام طور معكوس (مذيب تصفية: ٠.١٪ trifluoroacetic-acid يحتوي على نظام ماء/ acetonitrile)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٥٣ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

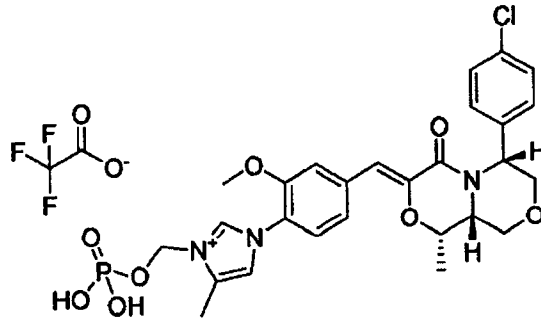
ESI-MS; m/z 610 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ(ppm): 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.56 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

مثال 15

تخليق

3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonoxy-methyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 39]



تخليق ٢٠

{(1R,2R)-2-benzyloxy-1-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethoxymethyl]propyl}carbamic acid t-butyl ester

يبرد إلى -٤٠° مئوية محلول من {(1R,2R)-2-benzyloxy-1-[(methoxymethyl carbamoyl)methoxymethyl]propyl}carbamic acid t-butyl ester (٢.٤٢ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلياتر) ويضاف بالتدريج بعدئذ إلى الخليط 4-

chlorophenylmagnesium bromide (١٨.٣ مليلتر، ١ جزيئي جرامي محلول tetrahydrofuran). يقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند -٤٠° مئوية، بعد أن ترتفع درجة الحرارة ببطء إلى صفر° مئوية. يخفف المحلول بعدئذ مع ammonium chloride مائي مشبع. يستخلص المحلول الناتج باستخدام ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكاف (ethyl acetate/heptane ١/٩ ← ١/١)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٢.٦١ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 470 [M+ + Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 3H), 4.92 (brd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4z, 2H).

تخليق {(3R,5R)-3-((R)-1-benzyloxyethyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholine}

يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة محلول من 2-[(1R,2R)-2-benzyloxy-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethoxymethyl]propyl carbamic acid t-butyl ester (٢.٦١ جم) في محلول ethyl acetate /hydrochloric acid ٤ عياري (٤٠ مليلتر). يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع methanol (٣٠ مليلتر). أثناء التبريد بالتليج، يضاف إلى المحلول المقلب sodium cyanoborohydride (٧٣٣ مجم)، ويقلب المحلول الناتج طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate. يغسل المحلول على التوالي مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، وتجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكاف (ethyl acetate/heptane ٥/٩٥ ← ٢/٣)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (١.٤٣٥ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 332 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.59 (brs, 1H), 2.97 (ddd, J = 10.4, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz,

1H), 3.85 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 9H).

تخليق (R)-1-[(3R,5R)-5-(4-chlorophenyl)-morpholine-3-yl]ethanol

إلى محلول من (3R,5R)-3-((R)-1-benzyloxyethyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholine (١.٤٤ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) يضاف trimethylsilyl iodide (٣.٠٧ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ ساعات. يضاف إلى هذا المحلول إضافياً trimethylsilyl iodide (٣.٠٧ مليلتر)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ أيام. يضاف إلى المحلول مرة أخرى trimethylsilyl iodide (٣.٠٧ مليلتر)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة يوم واحد. يضاف إلى المحلول إضافياً trimethylsilyl iodide (٣.٠٧ مليلتر)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ ساعات. يخفف المحلول الناتج مع sodium hydroxide مائي ٥ عياري. تقسم الطبقة العضوية ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. ينقى المنتج الناتج بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/heptane)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٩٠٣ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.90 (ddd, J = 10.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.4z, 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H).

تخليق

4-nitrobenzoic acid (S)-1-[(3R,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholine-3-yl]ethyl ester

تحت جو نيتروجين، إلى محلول tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر) يحتوي على (R)-1- triphenyl [(3R,5R)-5-(4-chloro phenyl) morpholine-3-yl] ethanol (٩٠٣ مجم)، phosphine (١.٨١ جم) و 4-nitrobenzoic acid (١.١٦ جم) يضاف بالتدريج diisopropyl azodicarboxylate (١.٣٦ مليلتر) أثناء التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يخفف محلول التفاعل مع ماء ethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة

المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate ١/٩ ← ٢/٨ ← ٣/٧)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (١.٤٦ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.21 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 10.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 2H), 5.18-5.24 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

تخليق (S)-1-[(3R,5R)-5-(4-chlorophenyl)-morpholine-3-yl]ethanol

إلى محلول من 4-nitrobenzoic acid (S)-1-[(3R,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholine-3-yl]ethyl ester (١.٤٦ جم) في methanol (٤٠ مليلتر) يضاف sodium methoxide (١.٩ مليلتر، محلول ٢٨ % methanol)، يقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، يخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate وماء. تقسم الطبقة العضوية وتغسل مع محلول ملحي. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate ١/٩ ← ٣/١)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٨٣٣ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 242 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.49 (brs, 1H), 3.03 (ddd, J = 10.0, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H).

تخليق

(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyltetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]

oxazine-3,4-dione

إلى محلول يتكون من (S)-1-[(3R,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol (٨٣٣ جم) و pyridine (٤ مليلتر) في dichloromethane (١٥ مليلتر) يضاف بالتقطير oxalyl chloride (٨٣٣ ميكرو لتر) أثناء التبريد بالتج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة

الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يخفف محلول التفاعل مع ماء، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate /heptane ← ethyl acetate)، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٦٨٦ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 296 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.52 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (ddd, J = 11.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H).

تخليق

(Z)-(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)phenyl]methylidene}-1-methyltetrahydro[1,4]-oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one يبرد إلى -٣٠° مئوية tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر) محلول يحتوي على (1S,6R,9aR)-

6-(4-chlorophenyl)-1-methyltetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-3,4-dione (٦٨٥ مجم)، ويضاف إليه بالتقطير L-Selectride (٣.٠١ مليلتر، ١.٠٢ جزيئي جرامي محلول tetrahydrofuran). يقلب المحلول الناتج لمدة ساعتين في مدى من -٢٠° مئوية إلى -٣٠° مئوية. يضاف إلى محلول التفاعل sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٤٦٠ ميكرو لتر)، يقلب خليط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة في مدى من -٢٠° مئوية إلى صفر° مئوية. يضاف إلى المحلول الناتج ماء hydrogen peroxide (٢٢١ ميكرو لتر، ٣٥٪ مائي)، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند صفر° مئوية. بعدئذ يضاف إلى المحلول الناتج sodium bisulfite (٢٣٧ مجم)، ويقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخفف بعدئذ المحلول الناتج مع ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول من المادة المتخلفة triphenylphosphonium bromide (٧٩٦ مجم) في acetonitrile (١٩.٤ مليلتر). تعود درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ إلى المحلول 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde (٥٤٣ مجم) و triethylamine (٦٣٣

ميكرو لتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، يخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate ومحلول ملحي. تقسم الطبقة العضوية ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب تصفية: ethyl acetate / hexane ← ethyl acetate)،^٥ لنحصل بذلك على مركب العنوان (٦٤٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 480 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 11.6, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 6H), 7.69 (s, 1H).

تخليق

3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphono oxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات محلول يتكون من (Z)-(1S,6R,9aR)-6-(4-

phenyl] chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)

methylidene}-1-methyltetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one (٩٣ مجم)،

chloromethyl ditertiary butyl phosphate (CAS No. 229625-50-7، ٧٢.١ مجم)،^{٢٠}

sodium iodide (٨٣.٦ مجم) و IPEA (٨ ميكرو لتر) في acetone (٣ مليلتر). يترك محلول

التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول من المادة

المتخلفة الناتجة في chloroform (٢ مليلتر) يضاف TFA (٢ مليلتر)، ويقلب الخليط الناتج

لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يركز بعدئذ محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى

المادة المتخلفة باستخدام تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 نظام طور معكوس^{٢٥}

(مذيب تصفية: ٠.١٪ trifluoroacetic-acid يحتوي على نظام ماء / acetonitrile)، لنحصل

بذلك على مركب العنوان (٥٣ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 590 [M^+]. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.56-2.62 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 11.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

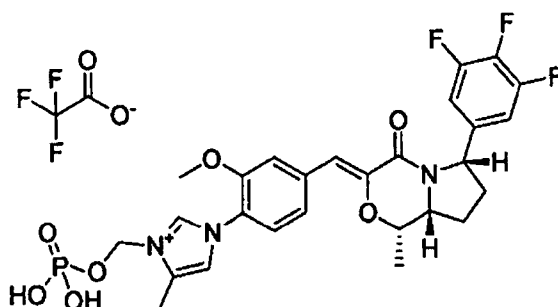
مثال 16

تخليق

١٠

3-{2-methoxy-4-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro
pyrrolo [2,1-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-
phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 40]



١٥

تخليق (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-t-butyl ester 2-ethyl ester

إلى tetrahydrofuran (٢٠٠ مليلتر) محلول يحتوي على D-pyrogutamic acid ethyl ester (٢٠ جم)، triethylamine (٣٥.٢ مليلتر) و di-t-butyl dicarbonate (٣٠.٥ جم) يضاف 4-dimethylaminopyridine (١.٥٥ جم)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ إلى المحلول imidazole (١.٣ جم)، ويقلب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج مع ethyl acetate. يغسل محلول ثلاث مرات على التوالي مع hydrochloric acid ٠.٢ عياري، ثم يغسل مع محلول ملحي. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على مركب العنوان (٣١.٠٨ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

٣٥

٤٠

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H).

تخليق

(R)-2-t-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorophenyl)valeric acid ethyl ester
تحضير 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide

يضاف تحت جو نيتروجين، 1-bromo-3,4,5-trifluorophenyl (٢ مليلتر) إلى معلق من magnesium (١.٧ جم) و iodine (قطعة واحدة) في diethyl ether (٦٠ مليلتر)، ويسخن المحلول الناتج. يضاف بالتدريج بعدئذ إلى المحلول 1-bromo-3,4,5-trifluorophenyl (٥.٦ مليلتر). بمجرد توقف إعادة تكثيف البخار، يقلب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة.

يضاف بالتدريج تحت جو نيتروجين، محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2- dicarboxylic acid 1-t-butyl ester 2-ethyl ester (١٥ جم) في tetrahydrofuran (٢٠٠ مليلتر) إلى 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide المحضر أعلاه عند -٤٠° مئوية. يقلب المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة، ثم يخفف مع ammonium chloride مائي مشبع. يستخلص المحلول الناتج باستخدام ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتكرر المادة المتخلفة الناتجة من خلال طبقة سيليكيا (مادة حاملة: Chromatorex ٤٠٠ سم^٢؛ مذيب تصفية: ethyl acetate). تتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل بذلك على مركب العنوان (٢٢.٣٤ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 412 [M⁺ + Na].

تخليق

(R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester
إلى محلول من (R)-2-t-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) valeric acid ethyl ester (٢٢.٢ جم) في ethyl acetate (٣٠ مليلتر) يضاف hydrochloric acid / ethyl acetate ٤ عياري (١٦٣ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتجفف المادة المتخلفة الناتجة

مع ethyl acetate وماء sodium bicarbonate. تقسم الطبقة العضوية، تغسل مع محلول ملحي، ثم تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، لنحصل بذلك على مركب العنوان (١٢.٤ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 272 $[M+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H).

تخليق (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

إلى محلول من (R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylic acid ethyl ester (١٢.٤ جم) في ethanol (١٧٠ مليلتر) يضاف ١٠% palladium-carbon (١.٢ جم، ٥٠% محتوى ماء). يقلب خليط التفاعل، لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة تحت جو هيدروجين. يزال الحفاز بالترشيح من خلال Celite. تركز المادة المرشحة الناتجة، لنحصل بذلك على مركب العنوان (١١.٩٨ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المركب كما يلي:

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.61-1.69 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H).

تخليق

(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-t-butyl ester 2-ethyl ester

يقلب لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة محلول dimethylformamide (١٢٠ مليلتر) يحتوي على (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (١١.٩٨ جم)، triethylamine (١٠.٥ مليلتر) و di-t-butyl dicarbonate (١٣.٤ جم). إلى خليط التفاعل يضاف بعدئذ imidazole (١.٧٩ جم)، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يخفف بعدئذ المحلول الناتج بواسطة ماء و ethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل بالتعاقب الطبقة العضوية بواسطة hydrochloric acid ٠.٢ عياري (مرتين) ومحلول ملحي، وبعدئذ تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت

ضغط مخفض، وتمرر المادة المتخلفة الناتجة خلال طبقة سليكا. تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض بذلك ينتج مركب العنوان (١٦.٤ جم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 396 [M+ + Na].

٥ تخليق

(S)-2-((R)-hydroxymethyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid t-butyl ester

إلى محلول من (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-t-butyl ester 2-ethyl ester (٦ جم) في tetrahydrofuran (٨٠ مليلتر) يضاف lithium borohydride (٥٥٤ مجم) مع التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، وبعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة. يخفف محلول التفاعل بالماء وethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وبعدئذ تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وينقى المنتج الناتج بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٤.٦٥ جم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 354 [M+ + Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.26 (s, 9H), 1.78-1.83 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.46 (brs, 1H), 4.75 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H).

١٥ تخليق

(S)-2-((R)-1-hydroxyethyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid t-butyl ester

يبرد إلى -٧٨° مئوية محلول tetrahydrofuran (٩٠ مليلتر) يحتوي على dimethylsulfoxide (١.٦٨ مليلتر) ويضاف إليه بالتتقيط بعدئذ oxalyl chloride (١.٨٨ مليلتر). بعد أن يقلب المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ٥ دقائق، يضاف إلى المحلول محلول من (S)-2-((R)-hydroxyl methyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid t-butyl ester (٤.٦٥ جم) في tetrahydrofuran (١٠ مليلتر). بعد أن يقلب خليط التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة، يضاف إلى خليط التفاعل

triethylamine (٨.٧ مليلتر). يقلب بعدئذ هذا المحلول لمدة ساعة واحدة في حدود من ٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة. يخفف محلول التفاعل بواسطة ammonium chloride مائي و ethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة بواسطة tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، ويبرد المحلول الناتج إلى - ٧٨° مئوية. إلى محلول التفاعل يضاف بالتقطير methylmagnesium bromide (١٧.٣ مليلتر، محلول tetrahydrofuran ٠.٩٧ جزيئي جرامي). يقلب بعدئذ المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. يخفف محلول التفاعل بواسطة ammonium chloride مائي و ethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تبقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٣.٧١ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 368 [M+ + Na].

تخليق (R)-1-[(S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyrrolidine-2-yl]ethanol

١٥ إلى محلول من (S)-2-((R)-1-hydroxyethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-yl)ethanol (٣.٧١ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) يضاف hydrochloric acid/ethyl acetate ٤ عياري (٢٦.٨ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويخفف المنتج الناتج بواسطة sodium hydroxide مائي ٥ عياري و dichloromethane. تقسم الطبقة العضوية وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، بذلك ينتج مركب العنوان (٢.٦ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج كما يلي:

ESI-MS; m/z 246 [M+ + H].

تخليق

(1S,4R,6S)-1-methyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydropyrrole[2,1-c][1,4]oxazine-3,4-dione

يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة ٤ ساعات محلول من (R)-1-[(S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-yl]ethanol (٢.٦ جم) في diethyl oxalate (١٤.٣

مليلتر). تعاد بعدئذ درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليكاً (ethyl acetate ← heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٨٦٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.87-4.93 (m, 1H), 5.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H).

تخليق

(Z)-(1S,6S,8aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzylidene]-1-methyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydropyrrole[2,1-c][1,4]oxazine-4-one

إلى محلول tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) يحتوي على (1S,4R,6S)-1-methyl-6- (٨٦٠ مجم) (3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydropyrrole[2,1-c][1,4]oxazine-3,4-dione يضاف بالتقطير L-Selectride (٣.٧٨ مليلتر، محلول tetrahydrofuran ١.٠٢ جزئي جرامي) مع التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة. يخفف محلول التفاعل بواسطة sodium hydroxide مائي ٥ عياري (٥٧٠ ميكرو لتر)، ويقلب لمدة ٢٠ دقيقة عند صفر° مئوية. إلى المحلول الناتج يضاف بعدئذ ماء hydrogen peroxide (٢٧٩ ميكرو لتر، ٣٥٪ مائي)، ويقلب خليط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة عند صفر° مئوية. إلى المحلول الناتج يضاف بعدئذ sodium bisulfite (٢٩٨ مجم)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخفف بعدئذ المحلول الناتج بواسطة ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من المادة المتخلفة و triphenylphosphonium bromide (١ جم) في acetonitrile (٢٥ مليلتر). تعاد درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde (٦٨٣ مجم) إلى المحلول و triethylamine (٧٩٦ ميكرو لتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ١٠ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يخفف بعدئذ المحلول الناتج بواسطة ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط

مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مرتين؛ مادة حاملة: Chromatorex NH، مذيب بالتصفية: ethyl acetate ← heptane)؛ مادة حاملة: Chromatorex، مذيب بالتصفية: ethyl acetate ← heptane)؛ بذلك ينتج مركب العنوان (٧٠٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 484 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24 (ddd, J = 9.2, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 5.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تخليق

3-{2-methoxy-4-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxy methyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات محلول يتكون من (Z)-(1S,6S,8aR)-3-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl) benzyldene] -1-methyl- 6- (3,4, 5-trifluoro phenyl) tetrahydro pyrrole-[2,1-c] [1,4] oxazine-4-one (١٠٠ مجم)، (٧٧.٥ مجم، CAS No. 229625-50-7) chloromethyl ditertiary butyl phosphate sodium iodide (٨٩.٨ مجم) و IPEA (٨.٦ ميكرو لتر) في acetone (٣ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وبعدئذ يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول المادة المتخلفة الناتجة في chloroform (٢ مليلتر) يضاف TFA (٢ مليلتر)، ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يركز بعدئذ محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة باستخدام تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 نظام طور معكوس (مذيب تصفية: ٠.١ % trifluoroacetic-acid يحتوي على نظام ماء/ acetonitrile)، بذلك ينتج مركب العنوان (٦٥ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

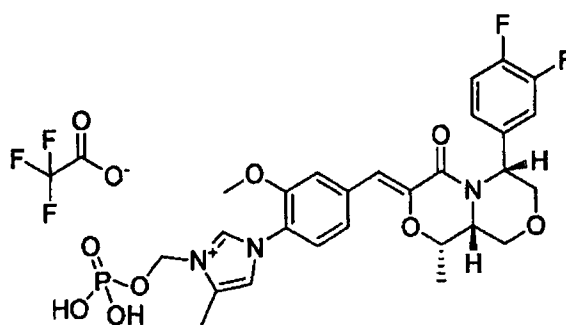
ESI-MS; m/z 594 $[M^+]$. ^1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.32 (ddd, J = 11.6, 5.2, 4.0 Hz, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال 17

تخليق

3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 41]



تخليق

١٥

{(S)-2-benzyloxy-1-[2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoethoxymethyl]ethyl} carbamic acid t-butyl ester

تحضير 3,4-difluorophenylmagnesium bromide:

تحت جو نيتروجين، يضاف بالتدريج 1-bromo-3,4-difluorobenzene (١.٤٦ مليلتر) إلى معلق tetrahydrofuran (٦٠ مليلتر) يحتوي على magnesium (١.٤٧ جم) و iodine (جزء واحد)، ويسخن المحلول الناتج. بمجرد أن يبدأ التفاعل، يضاف إليه بالتدريج 1-bromo-3,4-difluorobenzene (١٠.٢ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة أخرى.

٢٠

تحت جو نيتروجين، يبرد إلى ٤٠° مئوية محلول من (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylic acid t-butyl ester (١٦.٢ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر).

مليلتر)، ويضاف إليه بالتقطير 3,4-difluorophenylmagnesium bromide المحضر أعلاه. بعد التقليب عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة، يخفف المحلول بواسطة ammonium chloride مائي مشبع. يستخلص المحلول الناتج باستخدام ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي، وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، بذلك ينتج مركب العنوان (٢٢.٢ جم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 458 [M+ + Na].

تخليق

(3R,5S)-3-(3,4-difluorophenyl)-5-hydroxymethylmorpholine-4-carboxylic acid 9H-fluorene-9-ylmethyl ester

إلى محلول من [(S)-2-benzyloxy-1-[2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoethoxymethyl] ethyl} carbamic acid t-butyl ester (٢٦.٨ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر) يضاف محلول hydrochloric acid/ethyl acetate ٤ عياري (١٠٠ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، ويعرض المنتج الناتج عند درجة غليان ثابتة مع toluene مرتين. تخفف المادة المتخلفة الناتجة بواسطة مذيب مختلط من ether/heptane (١/١، ٣٠٠ مليلتر) لتشكل مادة صلبة. تزال المادة الطافية بالتصفية، وتجفف المادة الصلبة المتخلفة تحت ضغط مخفض. إلى محلول المادة الصلبة المتخلفة في methanol (٢٠٠ مليلتر) يضاف ١٠٪ palladium-carbon (٩.١ جم، ٥٠٪ محتوى ماء). تحت جو هيدروجين، يقلب هذا الخليط لمدة ١٨ ساعة. يزال بعدئذ الحفاز بالترشيح، وتركز المادة المرشحة بالتقطير تحت ضغط مخفض. يخفف بعدئذ المنتج الناتج بواسطة ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع. تقسم الطبقة العضوية، تغسل بواسطة محلول ملحي، وبعدئذ تجفف على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة الناتجة بواسطة tetrahydrofuran (١٢٠ مليلتر) وماء sodium bicarbonate مشبع (١٢٠ مليلتر). يضاف إلى هذا المحلول 9-fluorenylmethyl chloroformate (١٦.٦ جم) مع التبريد بالتلج. تعاد درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، ويقلب بعدئذ المحلول لمدة ١٤ ساعة. يخفف محلول التفاعل بواسطة ethyl acetate وماء، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية

بواسطة محلول ملحي، وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتجفف المادة المتخلفة الناتجة بواسطة ethyl acetate (٥٠ مليلتر) وheptane (٥ مليلتر). يترك بعدئذ المحلول الناتج لكي يستقر لمدة ٤ أيام عند ٤° مئوية. تجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح، بذلك ينتج مركب العنوان (٧.١٩ جم). تنقى المادة المرشحة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/hexane ١/٤) ← (١/١)، وتتصلب مرة أخرى باستخدام ethyl acetate. يجمع مركب العنوان (٣.٦٩ جم) بالترشيح. كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 452 [M+ + H].

تخليق

(3R,5R)-3-(3,4-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)morpholine-4-carboxylic acid

9H-fluorene-9-ylmethyl ester

تحت جو نيتروجين، يبرد إلى -٧٨° مئوية محلول tetrahydrofuran (٣٥ مليلتر) يحتوي على dimethylsulfoxide (٥٣٠ ميكرو لتر). إلى محلول التفاعل يضاف بالتدريج بعدئذ oxalyl chloride (٦٠٨ ميكرو لتر)، ويقلب هذا المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ٥ دقائق. يضاف إليه بالتدريج بعدئذ محلول من tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) يحتوي على (3R,5S)- ١٥

- 3-(3,4-difluorophenyl)-5-hydroxymethylmorpholine-4-carboxylic acid 9H-fluorene - 9-ylmethyl ester (٢.٥ جم)، ويقلب المحلول عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. إلى محلول التفاعل يضاف بعدئذ triethylamine (٣.٧ مليلتر)، ويقلب خليط التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة يتبع بالتقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يخفف المحلول الناتج بواسطة محلول ammonium chloride مائي مشبع، ويستخلص هذا المحلول مع ethyl acetate. تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة الناتجة بواسطة tetrahydrofuran (١٥ مليلتر)، ويبرد المحلول الناتج إلى -٧٨° مئوية. إلى محلول التفاعل يضاف بالتدريج methylmagnesium bromide (٨.٣٣ مليلتر، محلول tetrahydrofuran ٠.٩٧ جزيئي جرامي)، ويقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. يخفف بعدئذ المحلول بواسطة محلول ammonium chloride مائي مشبع وethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. ٢٥

يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/heptane ٥/٩٥ ← ١/١)، بذلك ينتج مركب العنوان (٩٥٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 488 [M+ + Na].

٥ تخليق 1-[(3R,5R)-5-(3,4-difluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol

إلى محلول من (3R,5R)-3-(3,4-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)morpholine-4- carboxylic acid 9H-fluorene-9-ylmethyl ester (٩٥٠ مجم) في acetonitrile (١٦ مليلتر) يضاف diethylamine (٤ مليلتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يخفف بعدئذ محلول التفاعل بواسطة toluene (٢٠ مليلتر)، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/heptane ١/٤ ← ١/١)، بذلك ينتج مركب العنوان (٤٢٤ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 244 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.00-3.48 (m, 3H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.90-4.03 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H).

تخليق

1-[(3R,5R)-5-(3,4-difluorophenyl)-1-methyltetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-3,4-dione

إلى محلول يتكون من 1-[(3R,5R)-5-(3,4-difluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol (٤٢٤ مجم) و pyridine (٢ مليلتر) في dichloromethane (٨ مليلتر) يضاف بالتقطير oxalyl chloride (٤١٧ ميكرو لتر) مع التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف محلول التفاعل بالماء، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (ethyl acetate/heptane ١/٩ ← ٤/١)، بذلك ينتج مركب العنوان (٣٥٣ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 298 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.51 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.8, 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.54 (ddd, $J = 11.6, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.66 (dq, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H).

تخليق

(Z)-(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzylidene]-1-methyltetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one

يبرد إلى $-30^\circ C$ مئوية محلول tetrahydrofuran (١٠ مليلتر) يحتوي على (1S,6R,9aR)-

6-(3,4-difluoro phenyl)-1-methyl tetrahydro-[1,4] oxazino[3,4-c] [1,4]oxazine-3,4-dione (٣٥٣ مجم)، ويضاف إليه بالتقريب L-Selectride (١.٥٥ مليلتر، محلول

tetrahydrofuran ١.٠٦ جزيئي جرامي). يقلب المحلول الناتج لمدة ساعتين في حدود من

$-20^\circ C$ مئوية إلى $-30^\circ C$ مئوية. يضاف إلى محلول التفاعل محلول sodium hydroxide مائي ٥

عيارى (٢٣٥ ميكرو لتر)، ويقلب هذا المحلول لمدة ٢٠ دقيقة في حدود من $-20^\circ C$ مئوية إلى

صفر مئوية. يضاف بعدئذ إلى المحلول الناتج ماء hydrogen peroxide (١١٤ ميكرو لتر،

٣٥% مائي)، ويقلب خليط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة عند صفر مئوية. يضاف بعدئذ إلى

المحلول الناتج sodium bisulfite (١٢٢ مجم)، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة

الغرفة. يخفف بعدئذ المحلول الناتج بواسطة ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسم الطبقة

العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، ويزال المذيب

بالتقطير تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول من المادة

المتخلفة و triphenylphosphonium bromide (٤١٠ مجم) في acetonitrile (١٠ مليلتر).

تعاد درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ إلى المحلول 3-methoxy-4-

(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde (٢٨٠ مجم) و triethylamine (٣٢٦

ميكرو لتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب

بالتقطير تحت ضغط مخفض. يخفف بعدئذ المنتج الناتج بواسطة ethyl acetate ومحلول

ملحي، وتقسم الطبقة العضوية. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة

المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مادة حاملة: Chromatorex

NH؛ مذيب بالتصفية: ethyl acetate ← hexane/ethyl acetate، بذلك ينتج مركب العنوان (٢٧٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 482 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 11.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

تخليق

3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino

[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-

phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

يسخن إلى إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات محلول يتكون من (Z)-(1S,6R,9aR)-6-(3,4-

difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methylimidazole -1-yl) benzylidene] -1-chloromethyl methyltetrahydro [1,4]oxazino [3,4-c] [1,4] oxazine-4-one (٣٠ مجم)، ١٥

sodium iodide (٢٣.٣ مجم، CAS No. 229625-50-7) ditertiary butyl phosphate

(٢٦.٩ مجم) و IPEA (٢.٦ ميكرونتر) في acetone (١ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي

يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وبعدئذ يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول المادة المتخلفة

الناتجة في chloroform (٢ مليلتر) يضاف TFA (٢ مليلتر)، ويقلب الخليط الناتج لمدة

ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يركز بعدئذ محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة ٢٠

المتخلفة باستخدام تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 نظام طور معكوس (مذيب

تصفية: نظام ماء/ acetonitrile يحتوي على trifluoroacetic-acid ٠.١٪)، بذلك ينتج مركب

العنوان (١١ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 592 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ(ppm): 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 11.6, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 5.96 (d, J = 12.4

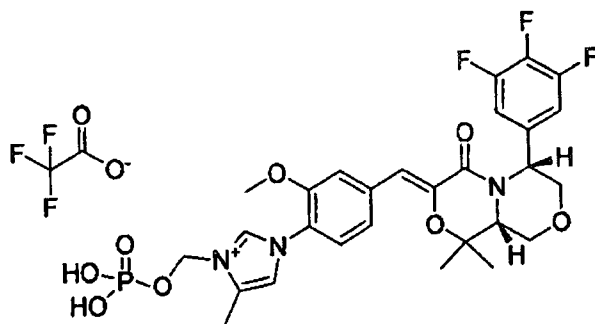
Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

مثال 18 °

تخليق

3-{ Φ [(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino
[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-
phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

[الصيغة 42] ١٠



تخليق

(3R,5R)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-4-carboxylic
acid benzyl ester

إلى محلول من (R)-1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanol (٢ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر) يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع (٢٠ مليلتر) و benzyl chloroformate (١.٣١ مليلتر). بعد تقليب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة، يضاف إليه أيضاً benzyl chloroformate (١.٣٣ مليلتر)، ويقرب بعدئذ الخليط لمدة ٢٠ ساعة أخرى. يخفف المحلول الناتج بالماء و ethyl acetate. تقسم الطبقة العضوية، تغسل بواسطة محلول ملحي، وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٨٨٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.92

(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.17 (brn, 1H), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 7H).

تخليق

(3R,5R)-3-acetyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester
 ٥ يبرد إلى -٧٨° مئوية محلول من dimethylsulfoxide (٠.٢٢ مليلتر) في tetrahydrofuran (١٥ مليلتر) وبعثذ يضاف إليه بالتقطيط oxalyl chloride (٢٤٦ ميكرو لتر) يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ٥ دقائق، ويضاف بالتقطيط بعثذ إلى خليط التفاعل محلول من 5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester (٨٨٠ مجم) في tetrahydrofuran (٥ مليلتر). يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة، ويضاف إليه بعثذ triethylamine (١.٥٤ مليلتر) تعاد درجة الحرارة لهذا المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يقلب بعثذ المحلول لمدة ساعة واحدة. يخفف محلول التفاعل بواسطة ammonium chloride مائي و ethyl acetate، وتقسم الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. ينقى المنتج الناتج بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٨٠٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.63 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (brn, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 5.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 7H).

تخليق 1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanone

٢٥ يقلب تحت جو هيدروجين لمدة ١٥ دقيقة معلق من (3R,5R)-3-acetyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester (٨٠٠ مجم) و ١٠% palladium-carbon (٧٩.٢ مجم، ٥٠% محتوى ماء) في ethanol (١٥ مليلتر). يزال الحفاز بالترشيح على مرشح Celite. تركز المادة المرشحة الناتجة، بذلك ينتج مركب العنوان (٥٢٩ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 260 [M⁺ + H].

تخليق 2-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]propane-2-ol إلى محلول من 1-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]ethanone (٥٢٩ مجم) في tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر)، تحت جو نيتروجين، يضاف بالتدريج methylmagnesium bromide (محلول tetrahydrofuran ٠.٩٧ جزئي جرامي، ٤.٦٣ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة، وبعدئذ يخفف بواسطة ammonium chloride مائي، و ethyl acetate. تقسم الطبقة العضوية، تغسل بواسطة محلول ملحي، وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٣٣٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 276 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.25 (s, 6H), 2.00 (s, 1H), 2.17 (brs, 1H), 2.91 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H).

١٥ تخليق

(6R,9aR)-1,1-dimethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-3,4-dione

إلى محلول من 2-[(3R,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholine-3-yl]propane-2-ol (٣٣٠ مجم) و pyridine (٢ مليلتر) في chloroform (١٠ مليلتر) يضاف بالتدريج oxalyl chloride (٢٠٥ ميكرو لتر) مع التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة، ويقلب بعدئذ لمدة ساعتين أخريتين عند درجة حرارة الغرفة. يخفف المحلول الناتج بالماء، وتقسم الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية بواسطة محلول ملحي وتجفف بعدئذ على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (heptane/ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٢٦٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية لهذا المنتج الخام كما يلي:

ESI-MS; m/z 330 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.50 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.2,

4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H).

تخليق

(6R,9aR)-3-[1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)phenylmeth-(Z)-ylidene]-1,1-dimethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one

إلى محلول tetrahydrofuran (١٠ مليلتر) يحتوي على (6R,9aR)-1,1-dimethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl) tetrahydro[1,4]oxazino [3,4-c][1,4]oxazine-3,4- dione (٢٦٠ مجم) يضاف بالتقطيط L-Selectride (١.١٤ مليلتر، محلول tetrahydrofuran ١.٠٢ جزيئي جرامي) مع التبريد بالتلج. يقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة. يضاف إلى محلول التفاعل sodium hydroxide مائي ٥ عياري (١٧٣ ميكرو لتر)، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند نفس درجة الحرارة. يضاف بعدئذ إلى المحلول ماء hydrogen peroxide (٣٠٥ ميكرو لتر، ٣٥٪ مائي)، ويقلب خليط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة عند نفس درجة الحرارة. يضاف بعدئذ إلى المحلول sodium bisulfite (٣٢٨ مجم)، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يخفف بعدئذ المحلول بواسطة ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسّم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي، ويزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول المادة المتخلطة و triphenylphosphonium bromide (٣٠٢ مجم) في acetonitrile (١٠ مليلتر). تعاد درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ إلى المحلول 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl)benzaldehyde (٢٠٦ مجم) و triethylamine (٢٤٠ ميكرو لتر)، ويقلب المحلول الناتج لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض. يخفف بعدئذ المحلول الناتج بواسطة ethyl acetate ومحلول ملحي، وتقسّم الطبقة العضوية. تجفف بعدئذ الطبقة العضوية على magnesium sulfate لامائي. يزال المذيب بالتقطير تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلطة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك (مذيب بالتصفية: ethyl acetate/heptane ← ethyl acetate)، بذلك ينتج مركب العنوان (٢١٠ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 514 [M+ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 1.49 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.50 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تخليق

3-{4-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات محلول يتكون من (6R,9aR)-3-[1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazole-1-yl) phenylmeth-(Z)-ylidene] -1,1-dimethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-[1,4] oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-4-one (٦٠ مجم)، acetone (٢ مليلتر). يترك محلول التفاعل لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويركز بعدئذ تحت ضغط مخفض. إلى محلول المادة المتخلقة الناتجة في chloroform (٢ مليلتر) يضاف TFA (٢ مليلتر)، ويقرب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يركز بعدئذ محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلقة باستخدام تحليل كروماتوجرافي عمود هلام سيليك C18 نظام طور معكوس (مذيب تصفية: نظام acetonitrile / ماء يحتوي على trifluoroacetic-acid، ٢٠ بذلك ينتج مركب العنوان (١٥ مجم). كانت الخواص الفيزيائية للمركب كما يلي:

ESI-MS; m/z 624 [M⁺]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ(ppm): 1.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

أجرى المخترعون الحاليون الاختبارات التالية لإظهار فائدة المركبات المتمثلة في الصيغة (I) من الاختراع الحالي.

مثال الاختبار ١

اختبار قابلية الذوبان

توزن بدقة عدة ملليجرامات لكل مركب للاختبار، ويضاف كل من ٠.١ إلى ١.٣ مليلتر من محاليل الاختبار التالية إلى المركب. يقلب الخليط الناتج لعدة عشرات من الثواني إلى عدة دقائق لتشتيت أو إذابة المركب. بعدئذ، تجمع المادة الطافية بالطرد المركزي أو الترشيح من خلال غشاء. يقاس تركيز المركب في المادة الطافية على نحو كمي بواسطة طريقة HPLC-UV كجزء قابل للذوبان من المركب لكل محلول اختبار.

١٠ أس هيدروجيني ٥: محلول مثبت أس هيدروجيني McIlvaine مخفف

(KANTO Chemical Co. Inc.)

أس هيدروجيني ٧: محلول ملح مثبت أسه الهيدروجيني بفوسفات

(Invitrogen Corporation) GIBCO™ Dulbecco's

يبين جدول ١، ٢ و ٣ النتائج

[جدول ١]

المركب المراد اختباره	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٥ (مجم/ مليلتر)	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٧ (مجم/ مليلتر)
مثال 2	١.٠<	١.٠<
مثال 3	١.٢٤	١.١٢
مثال 4	١.٠<	١.٠<
مثال 5	٠.٣٢	٠.٤٦
مثال 7	١.٠<	١.٠<
مثال 8	٠.٩٦	١.٦٩
مثال 9	٣.٤٥	٤.٧٢

[جدول ٢]

المركب المراد اختباره	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٥ (مجم/ مليلتر)	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٧ (مجم/ مليلتر)
--------------------------	--	--

مثال 6	٩.١٤	٨.٨٩
مثال 10	٩.٥٩	٩.٧٦
مثال 11	٧.٦٨	٨.١١
مثال 12	٣.٤٤	١.٨٣
مثال 13	٩.٣٣	٩.١٥

[جدول ٣]

المركب المراد اختباره	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٥ (مجم/ مليلتر)	قابلية الذوبان عند أس هيدروجيني ٧ (مجم/ مليلتر)
مثال 14	١.٠<	١.٠<
مثال 15	١.٠<	١.٠<
مثال 16	١.١٥	١.١٢
مثال 17	١.٠<	٧.٥٥
مثال 18	١.٠<	١.٠<

كما هو موضح من النتائج المبينة في جداول ١، ٢ و ٣، فإن قابلية ذوبان المركبات طبقاً للاختراع الحالي عالية الأهمية.

مثال الاختبار ٢

٥ تقييم التحويل في المعمل

يحضر محلول مائي من alkaline phosphatase ذو مشيمة آدمية (٥٠٠٠ وحدة/ لتر) ويحضن لمدة ٥ دقائق. إلى هذا المحلول، يضاف كل مركب يراد اختباره لكي يكون التركيز النهائي للمركب ٠.١ مجم/ مليلتر. يحضن محلول التفاعل الناتج لمدة ١٠ دقائق، ثم تضاف إليه نفس الكمية من acetonitrile المبرد بثلج. يقلب محلول التفاعل الناتج لكي ينتهي التفاعل. بعدئذ، يطرد محلول التفاعل مركزياً وتحلل المادة الطافية الناتجة بواسطة تحليل HPLC. لقد اتضح من النتائج أن كل مركب من الاختراع الحالي يتحول إلى مركب جزء فعال في المعمل.

مثال الاختبار ٣

١٥ تقييم التحويل في الجسم

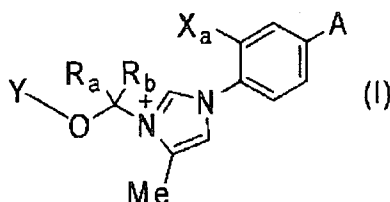
يعطى معوياً كل مركب مراد اختباره إلى فأر، ويراقب تركيز البلازما من المركب لمدة ٢٤ ساعة بعد الإعطاء. تجمع عينات الدم طويلاً برسم حوالي ٠.٢ مليلتر من عينة الدم من الوريد

الودجي مع حقنة معالجة من heparin في كل مرة. تحضر البلازما بالطرد المركزي لكل عينة دم وتحلل بواسطة طريقة HPLC-MS. لقد اتضح من النتائج أن كل مركب من الاختراع الحالي يتحول إلى مركب جزء فعال في الجسم.

إن المركب أو الملح المقبول دوائياً منه المتمثل بالصيغة (I) من الاختراع الحالي له فعالية لتقليل تخليق $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ ولذلك فإنه مفيد كعقار أولي من مركب cinnamide الذي يكون عامل وقائي أو دوائي للأمراض التحلل العصبي، مثل مرض Alzheimer وعرض Down، بسبب $A\beta$.

عناصر الحماية

١ - مركب متمثل في الصيغة (I) أو ملح مقبول دوائيا منه:



حيث:

٤ Ra و Rb يكونا متماثلين أو مختلفين و يعني كل منهما ذرة hydrogen أو مجموعة C1-6

٥ alkyl؛

٦ Xa تعني مجموعة methoxy أو ذرة fluorine.

٧ Y تعني -CO-(O)n-Rc•Ma-، حيث تعني Rc مجموعة alkyl C1-6، مجموعة

٨ حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو، مجموعة aromatic heterocyclic

٩ ذات ٥-١٤ عضو، مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو،

١٠ أو مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥-١٤ عضو والتي يمكن استبدالها مع

١١ ١ إلى ٥ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A1، يكون n هو صفر أو

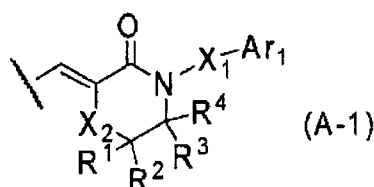
١٢ ١، و Ma- تعني anion، -P(=O)(ORd)2•Ma-، حيث Rd تعني مجموعة alkyl C1-6

١٣ والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2،

١٤ و Ma- تعني anion، -P(=O)(OH)2•Ma-، حيث Ma- تعني anion، -P(=O)(-O-)(OH)، أو

١٥ -P(=O)(-O-)(-O-•Mb+)، حيث Mb+ تعني cation؛

١٦ A تمثل بالصيغة (A-1):



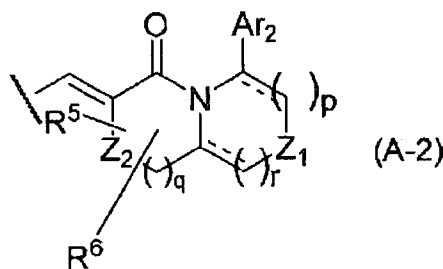
حيث:

١٩ (أ) R1، R2، R3 و R4 تكون مماثلة أو مختلفة تعني كل منهما ذرة hydrogen أو

٢٠ مجموعة alkyl C1-6، X1 تعني مجموعة alkylene C1-6 والتي يمكن استبدالها مع ١

٢١ إلى ٣ hydroxy أو مجموعات alkyl C1-6 والتي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣

- ٢٢ مجموعات hydroxy، X2 تعني ذرة oxygen أو مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها
- ٢٣ مع ١ إلى ٢ مجموعات alkyl C1-6، و Ar1 تعني -X1-a-Ar1-a، حيث Ar1-a يعني حلقة
- ٢٤ aromatic hydrocarbon ذات ٦-١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥-١٤
- ٢٥ عضو والتي تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، و-X1
- ٢٦ a تعني رابطة فردية أو ذرة oxygen؛ أو
- ٢٧ (ب) R1، R2، R3، R4 و X2 تكون مماثلة كما هو موصوف أعلاه، و-X1-Ar1 تعني
- ٢٨ مجموعة C3-8 cycloalkyl و التي لها مجموعة methylene يمكن استبدالها مع ذرة oxygen
- ٢٩ مكثفة مع حلقة benzene يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من
- ٣٠ مجموعة بديل A2، أو
- ٣١ A تمثل بالصيغة (A-2):



- ٣٢
- ٣٣ حيث — تعني رابطة فردية أو رابطة مزدوجة، Ar2 تعني حلقة aromatic heterocarbon ذات
- ٣٤ ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو والتي قد
- ٣٥ تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، وتكون R5 و R6
- ٣٦ مماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما بديل منتقى من مجموعة بديل A2؛ Z1 و Z2 تكون
- ٣٧ مماثلة أو مختلفة وتعني كل منهما مجموعة methylene أو vinylene والتي قد تستبدل مع ١
- ٣٨ إلى ٢ بدائل مماثلة أو مختلفة منتقاة من مجموعة بديل A2، ذرة oxygen، أو مجموعة imino
- ٣٩ التي قد تستبدل مع C1-6 alkyl أو مجموعة C1-6 acyl، وتكون p، q و r مماثلة أو مختلفة و
- ٤٠ تعني كل منهم عدد من صفر إلى ٢، حيث:
- ٤١ تحتوي مجموعة بديل A1 على (١) مجموعات hydroxy، (٢) مجموعات cyano، (٣)
- ٤٢ مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٤) مجموعات C1-6 alkoxy التي قد تستبدل كل منها مع ١
- ٤٣ إلى ٣ بدائل منتقاة من مجموعة تحتوي على ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات
- ٤٤ cyano، مجموعات C3-8 cycloalkyl، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٥) مجموعات amino
- ٤٥ التي يمكن أن تستبدل كل منها مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl التي قد تستبدل كل

- ٤٦ منها مع ١ أو ٣ من ذرات halogen، (٦) مجموعات carbamoyl التي يمكن استبدال كل منها
- ٤٧ مع ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl التي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ ذرات
- ٤٨ halogen، (٧) مجموعات carboxyl، (٨) مجموعات pyridinyl، (٩) مخلفات سكر، و
- ٤٩ تحتوي مجموعة بديل A2 على (١) ذرات halogen، (٢) مجموعات hydroxy، (٣)
- ٥٠ مجموعات cyano، (٤) مجموعات C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعات C3-8 cycloalkoxy،
- ٥١ (٦) مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل تتنقى
- ٥٢ من مجموعة تشمل ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات C3-
- ٥٣ 8 cycloalkyl، مجموعات C1-6 alkoxy، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعات
- ٥٤ C1-6 alkoxy التي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ بدائل تتنقى من
- ٥٥ مجموعة تشمل ذرات halogen، مجموعات hydroxy، مجموعات cyano، مجموعات
- ٥٦ C3-8 cycloalkyl، مجموعات C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعات amino والتي يمكن
- ٥٧ استبدال كل منهما مع ١ أو ٢ مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى
- ٥٨ ٣ ذرات halogen، و(٩) مجموعات carbamoyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ أو ٢ من
- ٥٩ مجموعات C1-6 alkyl والتي يمكن استبدال كل منها مع ١ إلى ٣ من ذرات halogen.
- ١ ٢- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث Xa تعني مجموعة methoxy.
- ٢ ٣- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث Xa تعني ذرة fluorine.
- ١ ٤- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث
- ٢ Y تعني -P(=O)(OH)2•Ma-، حيث Ma- تعني anion، -P(=O)(-O-)(OH)، أو
- ٣ -P(=O)(-O-)(-O-•Mb+)، حيث Mb+ تعني cation.
- ١ ٥- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث Ar1 تعني حلقة
- ٢ aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة
- ٣ aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو والتي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مماثلة أو
- ٤ مختلفة تتنقى من مجموعة بديل A2 المذكورة سابقاً.

- ١ ٦- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث Ar1 تعني مجموعة
 ٢ phenyl أو pyridinyl التي يمكن استبدالها مع ١ إلى ٣ من بدائل مماثلة أو مختلفة تنتقى من
 ٣ مجموعة بديل A2 المذكورة سابقاً.
- ١ ٧- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث Ar1 تعني مجموعة
 ٢ phenyl، مجموعة pyridinyl، أو مجموعة phenyl أو pyridinyl التي تم استبدالها مع ١ إلى
 ٣ ذرات halogen.
- ١ ٨- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث X1 تعني -CH=
 ٢ CH(OH)-R7، حيث R7 تعني مجموعة C1-6 alkyl.
- ١ ٩- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث X2 تعني مجموعة
 ٢ methylene.
- ١ ١٠- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث X2 تعني ذرة oxygen.
- ١ ١١- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث تكون Z1 و Z2 متماثلين
 ٢ أو مختلفين وتعني كل منهما ذرة oxygen أو مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١
 ٣ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، تكون R5 و R6
 ٤ متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة C1-6 alkyl، ذرة halogen، أو ذرة hydrogen.
- ١ ١٢- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث تكون Z1 و Z2
 ٢ متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢
 ٣ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p، q و r تكون
 ٤ ١.
- ١ ١٣- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث تكون Z1 و Z2
 ٢ متماثلين أو مختلفين وتعني كل منهما مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢
 ٣ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p و q تكون ١،
 ٤ تكون r صفر.
- ١ ١٤- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١،
 ٢ حيث Z1 تعني مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات

- ٣ C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy؛ Z2 تعني ذرة oxygen، وكل من p، q
٤ r تكون ١.
- ١ ١٥- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث Z1 تعني ذرة
٢ oxygen، و Z2 تعني مجموعة methylene والتي يمكن استبدالها مع ١ أو ٢ من مجموعات
٣ C1-6 alkyl، ذرات halogen، ومجموعات hydroxy، وكل من p، q و r تكون ١.
- ١ ١٦- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث Z1 تعني ذرة
٢ oxygen، و Z2 تعني ذرة oxygen، وكل من p، q و r تكون ١.
- ١ ١٧- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث Ar2 تعني مجموعة
٢ phenyl التي تستبدل مع ١ إلى ٣ من ذرات halogen.
- ١ ١٨- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١١، حيث Ar2 تعني مجموعة
٢ phenyl التي تستبدل مع ٢ أو ٣ من ذرات halogen.
- ١ ١٩- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث تكون R5 و R6 متماثلين
٢ أو مختلفين وتعني كل منهما ١ أو ٢ من مجموعات C1-6 alkyl، ذرات halogen، وذرات
٣ hydrogen.
- ١ ٢٠- المركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لعنصر الحماية ١، الذي ينتقى من المجموعة
٢ المتكونة من:
- ٣ 1) 3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-ylidenemethyl}-2-
٤ methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium
٥ trifluoroacetate,
- ٦ 2) 1-acetoxymethyl-3-{4-{1-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-(3E)-
٧ ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-3H-imidazol-1-ium iodide,
- ٨ 3) 3-{4-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-
٩ (3E)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-
١٠ imidazol-1-ium trifluoroacetate,

4) 3-[2-fluoro-4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl]phenyl]-5-methyl-1-phosphonooxy methyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۱
5) 3-{2-methoxy-4-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-(6E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۲
6) 3-{4-[(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium chloride,	۱۳
7) 3-{4-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-(6E)-ylidene methyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۴
8) 3-{4-[(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-fluorophenyl}-5-methyl-1-phosphonooxy methyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۵
9) 3-{2-methoxy-4-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizin-(3E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxymethyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۶
10) 3-{2-methoxy-4-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido [2,1-c][1,4]oxazin-(7E)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۷
11) 3-{4-[(S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-(2Z)-ylidenemethyl}-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-(phosphonooxy methyl)-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۸
12) 3-{4-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydroquinolizin-(3E)-ylidene methyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazol-1-ium trifluoroacetate,	۱۹
	۲۰
	۲۱
	۲۲
	۲۳
	۲۴
	۲۵
	۲۶
	۲۷
	۲۸
	۲۹
	۳۰
	۳۱
	۳۲
	۳۳
	۳۴
	۳۵
	۳۶
	۳۷

- 13) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]-oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, ٣٨
- 14) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxy phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, ٣٩
- 15) 3-{2-methoxy-4-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydropyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]phenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, ٤٠
- 16) 3-{4-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate, and ٤١
- 17) 3-{4-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazine-(3Z)-ylidenemethyl]-2-methoxyphenyl}-5-methyl-1-phosphonooxymethyl-3H-imidazole-1-ium trifluoroacetate. ٤٢

٢١- المركب طبقاً لعنصر الحماية ١، الذي ينتقى من المجموعة المتكونة من:

- 1) 1-{4-[(E)-{1-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate, ٢
- 2) 1-{4-[(E)-{1-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-2-oxopiperidin-3-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate, ٣
- 3) 1-{2-fluoro-4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]phenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate, ٤
- 4) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(3S,8aS)-5-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-6(5H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iumethyl monohydrogen phosphate, ٥

- 5) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1S)-1-(2,6-difluoropyridin-3-yl)ethyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, १२
- 6) 1-(4-{(E)-[(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxohexahydroindolizin-6(5H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, १६
- 7) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorophenyl)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-fluorophenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, १०
- 8) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(6S,9aS)-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, २२
- 9) 1-(2-methoxy-4-{(E)-[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7(6H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, २०
- 10) 1-{4-[(Z)-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-6-methyl-3-oxomorpholin-2-ylidene}methyl]-2-methoxyphenyl}-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, २८
- 11) 1-(4-{(E)-[(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydro-2H-quinolizin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ३१
- 12) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ३६
- 13) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-iomethyl monohydrogen phosphate, ३८

- 14) 1-(2-methoxy-4-{(Z)-[(1S,6S,8aR)-1-methyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, ٤٠
- 15) 1-(4-{(Z)-[(1S,6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-4-oxotetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate, and ٤١
- 16) 1-(4-{(Z)-[(6R,9aR)-1,1-dimethyl-4-oxo-6-(3,4,5-trifluorophenyl)tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3(4H)-ylidene]methyl}-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1H-imidazol-3-ylmethyl monohydrogen phosphate. ٤٢
- ٢٢- عقار يحتوي على مركب أو ملح مقبول دوائيا منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ ٤٣
- إلى ٢١ كمقوم نشط (active ingredient). ٢ ٤٤
- ٢٣- العقار طبقا لعنصر الحماية ٢٢، حيث يكون العقار هو عامل وقائي أو علاجي لمرض يسببه beta- نشواني. ١ ٤٥
- ٢٤- العقار طبقا لعنصر الحماية ٢٣، حيث يكون المرض الذي يسببه beta- نشواني هو مرض Alzheimer، العته الشيخوخي، عرض Down، أو النشوانية (amyloidosis). ٢ ٤٦
- ٣ ٤٧